

研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業

薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究

令和 4 年度 総括研究報告書

研究代表者 松永 展明

令和 5（2023）年 3 月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を 温存するための添付文書見直しと新規開発薬などの 導入体制の整備及び行動変容に効果的な 普及啓発・教育活動確立のための研究	----- 1-5
松永 展明	
II. 分担研究報告	
1. 抗微生物薬の現状評価に関する研究、行動変容に結びつく教育啓発方法の検討	----- 6-45
松永 展明 （資料）令和 4 年度 適正な抗菌薬使用に関する 海外使用状況調査 報告書	
2. 抗微生物薬を温存するための 予防・診断・治療評価に関する研究	----- 46-154
大曲 貴夫 （資料）臨床および前臨床開発中の抗菌薬（2021 年）	
3. PK/PD 解析評価に関する研究	----- 155-159
浜田 幸宏	
4. レセプトデータ等の医療データベースを用いた 抗微生物薬の有効性と副作用の評価	----- 160-162
木原 朋未	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 163

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究
(22HA1004)

総括研究報告書

研究代表者	松永展明	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	臨床疫学室長
研究分担者	大曲 貴夫	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	センター長
研究分担者	浜田 幸宏	東京女子医科大学病院 薬剤部	薬剤部長
研究分担者	木原 朋未	筑波大学 医学医療系 社会健康医学	助教

【研究要旨】

新規抗微生物薬開発の停滞している現在、既存の抗微生物薬を長期的に利用出来る体制の構築は、薬剤耐性菌による疾病負担を軽減するために重要である。本研究では既存の抗菌薬の有効性を長期に温存することを目的として、

①未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査して必須な薬剤を明らかにすると共に、薬剤耐性状況、薬物動態学・薬力学理論、レセプトデータを用いた使用状況調査を元に抗微生物薬適正使用に関する効果的な規制や介入を明らかにする。

②耐性菌の抑制に有効な抗微生物薬の代替療法、ワクチン等の予防法、診断方法等について内外の知見を収集し、本邦への適合性と導入方法を評価し、抗菌薬温存につながる薬剤耐性菌抑制のための方法を提示する。

③国民の一般及び特定層の薬剤耐性・抗菌薬に関する知識・意識を調査し、保健領域の他分野の方法について情報収集するとともに、新型コロナウイルス感染症対策として社会に導入された新規の感染防止対策の薬剤耐性対策への援用方法を検討することで、効果的な普及啓発・教育活動の方法を提示すべく研究をおこなった。

A. 研究目的

(1) 既存の抗微生物薬を有効活用するため、未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査し、AMR 対策の観点も含めた感染症治療に必要な薬剤を明らかにすると共に、薬剤耐性状況、薬物動態学・薬力学理論、レセプトデータを用いた使用状況調査を元に抗微生物薬適正使用に関する適正な使用方法を明らかにする。レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）やその他のレセプトデータ等の医療ビッグデータを用いて、抗微生物薬の有効性と副作用を評価する

(2) 耐性菌の抑制に有効な抗微生物薬の代替療法、ワクチン等の予防法、診断方法等について内外の知見を収集し、本邦への適合性と導入方法を評価し、抗菌薬温存につながる薬剤耐性菌抑制のための方法を提示する。

(3) AMR 啓発を実施する上で、他分野の行動変容につながる方法を調査し、効果的な AMR 対策を検討する必要がある。そこで、国民の一般及び特定層の薬剤耐性・抗菌薬に関する知識・意識を調査し、保健領域の他分野の方法について情報収集するとともに、新型コロナウイルス感染症対策として社会に導入された新規の感染防止対策の薬剤耐性対策への援用方法を検討することで、効果的な普及啓発・教育活動の方法を提示する

B. 研究方法

(1) 抗微生物薬の適応および使用法を文献調査し、抗微生物薬ガイドの概要を作成すると共に、掲載する抗微生物薬を検討する。また、海外で利用可能な用法でありながら、本邦の添付文書では認められないものについて、国内の添付文書、公知申請の状況、海外のガイドラインおよび文献調査を実施し、公知申請に資する資料を作成する。

臨床現場で蓄積されたリアルワールドデータを用いて、疾病に対する抗微生物薬使用割合/種類とその有効性や副作用を集計し分析する。

各国の規制当局は、アメリカ FDA、フランス ANSM（国立医薬品・保健製品安全庁）、イギリス MHRA

（医薬品・医療製品規制庁）、ドイツ BfArM（連邦医療機器庁）、EU EMA、カナダ カナダ政府（医薬品、健康関連製品 HP、オーストラリア TGA（薬品・医薬品行政局）を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は、実務報告とともに既報からシミュレーションしており、先行研究において後方視的に研究した際、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：NCGM-G-004083-00）

(2) 薬剤耐性を生まない予防・診断・治療評価について、海外の報告書を検索し、解釈と方針をまとめる

（倫理面への配慮）

本研究は、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：NCGM-S-004611-00）。

(3) 新型コロナウイルス感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献調査を行った。

C. 研究結果

(1) 抗微生物薬の適応および使用法を文献調査し、抗微生物薬ガイドの概要を作成した。また、掲載する抗微生物薬について、リストアップすると共に、複数の感染症専門医と検討した。

パイロットとして、ナフシリン、ニトロフラントイン、ST 合剤について調査した。

（別紙 3-1-1）

ナフシリンは、本邦は未承認、アメリカ、カナダで承認されていたが、欧州でのデータはなかった。使用量増加や適応の拡大について、副作用（腎機能障害など）の観点も含めた検討を続けていく。

ニトロフラントインについては、本邦では未承認、諸外国で承認されている薬剤であった。同様に効果と副作用について、有識者の意見を交えて検討を続ける。

ST 合剤は、本邦でも、諸外国でも承認されている。本邦での効果および重篤な副作用の状況を、レセプトデータを踏まえて検討していく予定である。

加えて、重症感染症患者で使用する際の抗菌薬使用量/回数が、海外と異なる抗菌薬をリストアップした。

適応外使用となるような抗微生物薬の実態を単施設調査した結果、104 製品中、20 品目 19.2%が該当していたことが明らかとなった。その分類は抗菌薬 79 製剤、抗ウイルス薬 13 製剤、抗真菌薬 12 製剤の順に多かった。また適応外使用申請のうち適応症における適応外申請は 42.9%

(30/70)、用法・用法における適応外申請は 72.9% (51/70) であった (重複薬剤あり)。

PTA が 90%以上となる腎機能毎のセフメタゾールおよびフロモキシセフの標準レジメンと PK / PD ブレイクポイントをまとめた。

当初から利用する方針であった NDB データに加えて、電子カルテ情報が含まれる国立病院機構診療情報基盤 (NCDA: NHO Clinical Data Archives) のデータベースを使用することを決めた。データの抽出対象者を選定する条件としては、感染症の傷病名もしくは抗微生物薬の使用が認められ場合と定め、データ抽出の詳細な条件やデータの構造について検討し、仕様書を作成した。大規模なデータとなることから、データ抽出と並行して、データ全体を把握するための集計表作成を依頼することとした。今後、得られた集計結果や抽出データを用いて解析を実施する。

NDB データの申請に関しては、抗菌薬適正使用に関する研究と一体となって利活用申請を進めた。

(2) 抗微生物薬の開発状況をまとめた報告書として、WHO ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT が該当した。

以下、内容をまとめるとともに、翻訳し、本邦の研究者へ周知を行った。

目的:一般公開データに基づき、2021 年の臨床・前臨床開発活動の全体像を提供する

対象:WHO 優先病原体、結核、C. difficile の治療薬

除外:ワクチン、消毒薬、外用剤、3 年間開発無更新など

カテゴリーごとの結果

1. 承認済の抗菌薬 (2017 年 7 月 1 日以降) 12 種類
2. 臨床パイプライン (従来型抗菌薬) 45 種類
3. 臨床パイプライン (非従来型抗菌薬*) 32 種類
4. 前臨床抗菌薬パイプライン 217 種類

*非従来型抗菌薬:抗体・ファージ・マイクロバイーム・免疫調節剤・その他

(3) 新型コロナ感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献を収集した。

D. 考察

(1) 抗微生物薬の現状評価

1) 本邦と欧米で抗菌薬使用量及び回数の乖離があることが明らかになった。医療現場では、適正な抗菌薬使用は患者予後に直結することから、躊躇することなく最適な治療が出来る環境が望まれている。現在、公知申請で認められた方法以外にも、各医療機関にて適切性の判断が行われているが、迅速性および労力の観点からは、正式な過程を踏んだ上で、早急に欧米とのギャップを縮める対応が必要と考える。

また、中長期的観点から、薬剤耐性菌感染症の影響を最小限にするためにも、使用量/回数の適正化および欧米で利用可能な抗菌薬の導入について、検討されるのである。

本研究は、医療現場の抗菌薬適正使用を推進し、患者予後の向上を推進する基礎資料となる事が期待される。

2) ESBL 産生腸内細菌目細菌に対するセフメタゾールおよびフロモキシセフの適切な用法・用量は、腎機能に応じた研究はなされていなかった。PK/PD 解析は、AMR 対策において重要な役割を果たすと考えられる。今回の報告では、ESBL 産生腸内細菌目細菌によって引き起こされる尿路感染症のカルバペネム温存治療のオプションとしてのセフメタゾールとフロモキシセフの有用性に取り組んだ臨床研究の基礎研究に資する資料となったと考える。

3) 抗微生物薬の適応外使用の必要性が実態として確認された。また抗微生物薬では用法・用量に関する適応外申請が 72.9% (51/70) を占めており、特に添付文書用量と臨床用量の乖離が臨床上の問題となっていることが明らかとなった。日本における薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2016-2020) では、6つの柱の1つに、抗微生物薬の適正使用が掲げられている。行政通知上、保険診療における医薬品の取り扱いについては添付文書に基づかなければならない。一方、抗微生物薬の適正使用のためには、厚生労働大臣が承認した効能または効果、用法・用量が添付文書に記載されており遵守する必要があるものの、臨床現場では乖離が認められていることも明らかとなっており、この乖離は適応外使用にあたる。抗微生物薬を正しく使用するには、その環境を整備することと並行してその実態を把握することも重要である。特定機能病院を中心に適応外薬等の管理体制は整備されつつあるが、適応外の用法・用量の臨床使用における管理は各施設に判断が委ねられ、実施する施設により相違が生じてしまう可能性がある。各医療機関においては添付文書と適正使用の指針となる各種ガイドラインに差異が生じない管理が求められているが、本研究

のような実態ならびに詳細な運用を報告したものはなく、貴重な基盤研究と考える。

4) ESBL 産生腸内細菌目細菌に対するセフメタゾールおよびフロモキシセフの適切な用法・用量は、腎機能に応じた研究はなされていなかった。PK/PD 解析は、AMR 対策において重要な役割を果たすと考えられる。今回の報告では、ESBL 産生腸内細菌目細菌によって引き起こされる尿路感染症のカルバペネム温存治療のオプションとしてのセフメタゾールとフロモキシセフの有用性に取り組んだ臨床研究の基礎研究に資する資料となったと考える。

(2) レセプトデータ等の医療データベースを用いた抗微生物薬の有効性と副作用の評価

1) 重要病原体 (CRAB/CRAP/CRE) に対応する抗菌薬は、承認薬でわずか1種類、開発中の抗菌薬でも数種類程度であった。薬剤のほとんどはβ-ラクタムとBLIの組み合わせであり、MBLをターゲットとする薬剤はほとんどなかった。重要病原体に対するパイプラインは革新的候補を欠いていた。また、外来治療に適した経口薬や小児用抗菌薬は全体に不足していた。

2) レセプトデータは、医療機関の膨大な情報が蓄積されたものであり、傷病名や抗微生物薬のデータがコーディングに従って記録されているため、実際の臨床現場において、ある感染症に対して、どのような抗微生物薬が使用されたのか、抗微生物薬の使用量や使用期間、入院期間等を詳細に把握することが可能である。死亡等の転帰も記録される場合があり、これらを活用することで、抗微生物薬の有効性や副作用を検討することが可能であると考えられる。さらにNDBは日本全体のデータであることから、病院から診療所まで様々な医療機関のデータが含まれ、悉皆性が高く、都道府県別の解析も行いうことが可能である。一方で、レセプトデータ特有の問題点としては、検査結果の情報が含まれないことや、傷病名の正確性に限界があるこ

とが挙げられる。これはレセプトデータが医療費の請求を目的としているためであり、例えば抗微生物薬の副作用が発生した場合でも、医療費の請求に直接必要とならない情報は記録されない場合がある。また、検査を行ったことは把握可能であるが、検査の結果は記録されない。

レセプトデータを補完する情報として、電子カルテデータが有用であると考えられる。電子カルテデータには、検査結果のデータ等が含まれ、微生物情報も含まれるため、傷病名や副作用をより精緻に把握することができる。電子カルテデータはデータの形式が病院間で統一されておらず、データベース化には多大な労力が必要となるが、国立病院機構診療情報基盤では、参加病院の電子カルテデータの標準化を行い、電子レセプトデータ等とあわせてデータベース化している。今年度はこの利活用申請を行い、データ抽出と集計表作成を進めており、得られたデータを活用することで、抗微生物薬の有効性と副作用をより正確に把握することができるだろう。さらに、電子カルテデータを活用した場合と、電子レセプト単独の場合との比較を行い、それぞれのデータで把握できる情報やその違いについて明らかにし、日本全体の NDB データの解析結果と合わせて考察することで、日本全体での抗微生物薬の有効性と副作用について、より正確な実情を把握することを目指す。

(3) 文献調査を進めると共に、診療所医師に対するフィードバックシステム、診療所版 J-SIPHE が開始したことから、当該評価を軸に啓発活動との関連性を検討していく必要がある。

E. 結論

(1) 抗微生物薬の現状評価

1) 本研究を通して抗菌薬使用方法および種類の適正化を行うことにより、医療現場の抗菌薬適正使用を推進し、患者予後の向上を推進する基礎資料となる事が期待される。

2) カルバペネム系抗菌薬を温存するための既存抗菌薬において至適投与方法・投与量を推奨できる PK/PD 解析結果をまとめた。最新の理論に基づいた添付文書の改訂へ資する資料を作成するため、今後は他の分担研究成果も参考にプライオリティーリストやレセプトデータと検証してゆくための有用な資料となった。

3) 国内における適応外使用に関して抗微生物薬の実態を単施設調査した結果では、19.2%が該当していたことが明らかとなった。

4) カルバペネム系抗菌薬を温存するための既存抗菌薬において至適投与方法・投与量を推奨できる PK/PD 解析結果をまとめた。最新の理論に基づいた添付文書の改訂へ資する資料を作成するため、今後は他の分担研究成果も参考にプライオリティーリストやレセプトデータと検証してゆくための有用な資料となった。

5) レセプトデータ等の医療データベースは、抗微生物薬の有効性と副作用の評価に有用であると考えられる。具体的な手法を検討し、NDB データおよび国立病院機構診療情報集積基盤データベースの利活用申請を行った。

(2) レセプトデータ等の医療データベースを用いた抗微生物薬の有効性と副作用の評価

報告書のリストを参考に、本邦でモニターを優先すべき薬剤の基準を検討し、情報を収集する

(3) 文献調査を元に、啓発方法及びその評価体制を整えていく必要がある。

F. 健康機器情報

G. 研究発表

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究
(22HA1004)

分担研究報告書

抗微生物薬の現状評価、行動変容に結びつく教育啓発方法の検討

研究分担者	松永展明	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	臨床疫学室長
研究協力者	藤友 結実子	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	情報・教育支援 室長
研究協力者	小泉 龍士	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	主任研究員

研究要旨

目的：

- 1) 未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査し、感染症治療に必須な薬剤を明らかにすると共に、抗微生物薬適正使用に関する適正な使用方法を明らかにする。
- 2) 他分野の行動変容につながる方法を調査し、AMR 対策に効果的な方法を提示する

方法：

- 1) 抗微生物薬の適応および使用法を文献調査し、抗微生物薬ガイドの概要を作成すると共に、掲載する抗微生物薬を検討する。本邦の添付文書では認められないものについて、国内外の文献を実施し、公知申請に資する資料を作成する。
- 2) 新型コロナ感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献調査を行う。

結果：

- 1) パイロットとして、ナフシリン、ニトロフラントイン、ST 合剤について調査した。ナフシリンは、本邦及び欧州では未承認、アメリカ、カナダで承認されていた。ニトロフラントインについては、本邦では未承認、諸外国で承認されていた。ST 合剤は、本邦も含め諸外国でも承認されている。加えて、重症感染症患者で使用する際の抗菌薬使用量/回数が、海外と異なる抗菌薬をリストアップした。
- 2) 新型コロナ感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献を収集した。

結語：

- 1) 本研究を通して抗菌薬使用方法および種類の適正化を行うことにより、医療現場の抗菌薬適正使用を推進し、患者予後の向上を推進する基礎資料となる事が期待される。
- 2) 他分野の方法を援用し、AMR の啓発方法及びその評価体制を整えていく必要がある。

A. 研究目的

(1) 新規抗微生物薬開発の停滞している現在、既存の抗微生物薬を有効活用することは、薬剤耐性菌による疾病負荷を軽減するために極めて重要である。そこで、未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査し、AMR 対策の観点も含めた感染症治療に必須な薬剤を明らかにすると共に、薬剤耐性状況、薬物動態学・薬力学理論、レセプトデータを用いた使用状況調査を元に抗微生物薬適正使用に関する適正な使用方法を明らかにする。

(2) AMR 啓発を実施する上で、他分野の行動変容につながる方法を調査し、効果的な AMR 対策を検討する必要がある。そこで、国民の一般及び特定層の薬剤耐性・抗菌薬に関する知識・意識を調査し、保健領域の他分野の方法について情報収集するとともに、新型コロナウイルス感染症対策として社会に導入された新規の感染防止対策の薬剤耐性対策への援用方法を検討することで、効果的な普及啓発・教育活動の方法を提示する

B. 研究方法

1) 抗微生物薬の適応および使用法を文献調査し、抗微生物薬ガイドの概要を作成すると共に、掲載する抗微生物薬を検討する。また、海外で利用可能な用法でありながら、本邦の添付文書では認められないものについて、国内の添付文書、公知申請の状況、海外のガイドラインおよび文献調査を実施し、公知申請に資する資料を作成する。

各国の規制当局は、アメリカ FDA、フランス ANSM (国立医薬品・保健製品安全庁)、イギリス MHRA (医薬品・医療製品規制庁)、ドイツ BfArM

(連邦医療機器庁)、EU EMA、カナダ カナダ政府 (医薬品、健康関連製品 HP、オーストラリア TGA (薬品・医薬品行政局) を調査した。

2) 新型コロナウイルス感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献調査を行う。

C. 研究結果

1) 抗微生物薬の適応および使用法を文献調査し、抗微生物薬ガイドの概要を作成した。また、掲載する抗微生物薬について、リストアップすると共に、複数の感染症専門医と検討した。

パイロットとして、ナフシリン、ニトロフラントイン、ST 合剤について調査した。

(別紙 3-1-1)

ナフシリンは、本邦は未承認、アメリカ、カナダで承認されていたが、欧州でのデータはなかった。使用量増加や適応の拡大について、副作用 (腎機能障害など) の観点も含めた検討を続けていく。

ニトロフラントインについては、本邦では未承認、諸外国で承認されている薬剤であった。同様に効果と副作用について、有識者の意見を交えて検討を続ける。

ST 合剤は、本邦でも、諸外国でも承認されている。本邦での効果および重篤な副作用の状況を、レセプトデータを踏まえて検討していく予定である。

加えて、重症感染症患者で使用する際の抗菌薬使用量/回数が、海外と異なる抗菌薬をリストアップした。

2) 今年度は、新型コロナ感染症および感染症以外の分野を含めた行動変容につながる教育・啓発・広報活動に関する文献を収集した。来年度とりまとめ報告予定である。

D. 考察

1) 本邦と欧米で抗菌薬使用量及び回数の乖離があることが明らかになった。医療現場では、適正な抗菌薬使用は患者予後に直結することから、躊躇することなく最適な治療が出来る環境が望まれている。現在、公知申請で認められた方法以外にも、各医療機関にて適切性の判断が行われているが、迅速性および労力の観点からは、正式な過程を踏んだ上で、早急に欧米とのギャップを縮める対応が必要と考える。

また、中長期的観点から、薬剤耐性菌感染症の影響を最小限にするためにも、使用量/回数の適正化および欧米で利用可能な抗菌薬の導入について、検討されるべきである。

2) 文献調査を進めると共に、診療所医師に対するフィードバックシステム、診療所版 J-SIPHE

が開始したことから、当該評価を軸に啓発活動との関連性を検討していく必要がある。

E. 結論

1) 本研究を通して抗菌薬使用方法および種類の適正化を行うことにより、医療現場の抗菌薬適正使用を推進し、患者予後の向上を推進する基礎資料となる事が期待される。

2) 文献調査を元に、啓発方法及びその評価体制を整えていく必要がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

英語論文発表

なし

日本語論文

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究

令和4年度 適正な抗菌薬使用に関する 海外使用状況調査

報告書

AMR臨床リファレンスセンター
松永 展明

目的

厚労科研費による研究にて、日本国内で利用可能な抗微生物薬を、より適正化する取り組みを実施している。そこで、海外で利用可能な”用法”でありながら、本邦の添付文書では認められないものについては、公知申請を出し認可されることで、使用が可能になる。

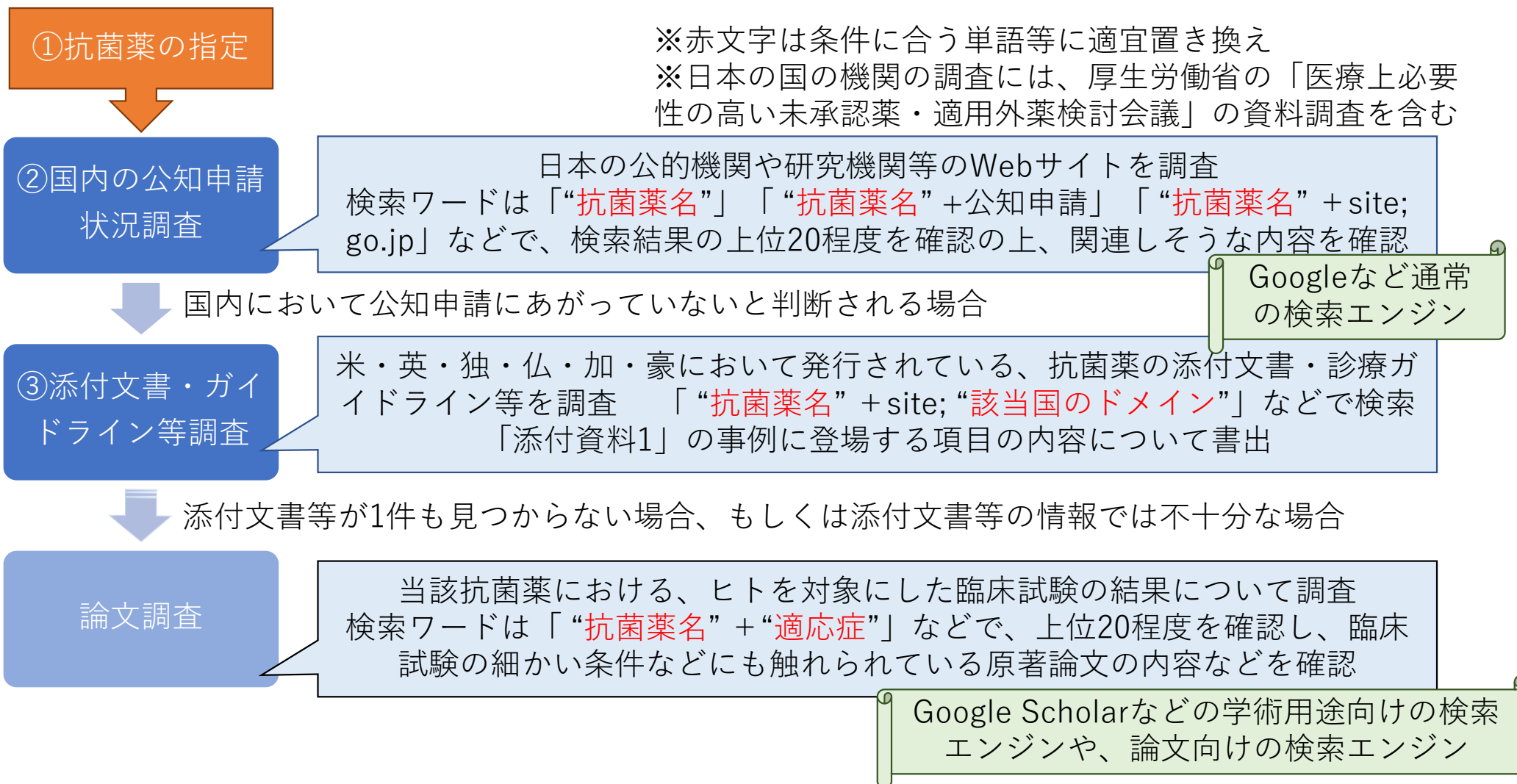
また、未だ公知申請に挙っていない抗菌薬で、必要と考えられる抗菌薬が存在するため、その抗菌薬について海外の資料を参照し、申請に資する資料を作成することも必要となる。

そこで、指定を受けた抗菌薬についての試行的に調査を行い、活用可能な結果を得ると共に、同様の情報が必要になる場合の今後の調査の形式を定める。

調査対象

ナフシリン、ニトロフラントイン、**ST**合剤（警告文）について、国内の公知申請等状況調査と、海外のガイドラインもしくは論文調査を行った。

抗菌薬公知申請調査 調査手順



公知申請の流れ

- ① 学会・患者団体から厚労省に設置された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出
- ② 医療上、公知申請が必要であるかの確認
- ③ 公知申請の条件が満たされているかの確認
- ④ 厚労省から関連製薬会社へ開発要請
- ⑤ 公知申請に関連する資料の提出
- ⑥ 検討会議における提出資料の評価
- ⑦ 公知申請の妥当性の評価
- ⑧ 薬事・食品衛生審議会（審議会）における事業評価
- ⑨ 製薬会社による申請資料の評価
- ⑩ 申請承認、保険適応

調査方法

1. 調査対象の抗菌薬：過去の資料およびガイドラインなど、本邦の状況を検討し、AMR臨床リファレンスセンターにて選定した。
 2. 国内添付文書の確認：検索式「薬剤名 添付文書」
 3. 国内の公知申請の状況確認
 - 厚労省のHPの検索画面にて以下の検索を行い最新の申請状況を調査
 - 検索式：「薬剤名 医療上の必要性の高い未承認薬」
 4. 海外のガイドラインの調査
 - 以下の検索式で調査：「薬剤名 guidelines infection」
 5. 各国規制当局の調査：次スライドのHPの検索画面を調査
- 調査項目
- 承認状況
 - 承認されていた場合、最新の添付文書を確認し「効能・効果」、「用法・用量」を記載

各国の規制当局の調査

国	規制当局	URL
アメリカ	FDA	https://www.fda.gov/
フランス	ANSM（国立医薬品・保健製品安全庁）	https://ansm.sante.fr/
イギリス	MHRA（医薬品・医療製品規制庁）	https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency#content
ドイツ	BfArM（連邦医療機器庁）	https://www.bfarm.de/DE/Home/_node.html
EU	EMA	https://www.ema.europa.eu/en
カナダ	カナダ政府（医薬品、健康関連製品HP）	https://www.canada.ca/en/services/health/drug-health-products.html
オーストラリア	TGA（薬品・医薬品行政局）	https://www.tga.gov.au/

ガイドライン調査対象

IDSA: <https://www.idsociety.org/>

ISID: <https://isid.org/>

ISAC: <https://www.isac.world/>

ECCMID: <https://elibrary.escmid.org/>

CDC: [Centers for Disease Control and Prevention \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/)

など

Ⅰ.ナフシリン

ナフシリン（NAFCILLIN）の調査例

国	承認/申請状況	効能・効果（対象疾患）	用法・用量	資料
日本	開発企業募集中	ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症		https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatseyousei/index.html
米国	承認	本剤に感受性のあるペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	成人には4時毎に0.5-1g/日を静脈内投与	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/050655s026lbl.pdf
フランス	データなし			
イギリス	データなし			
ドイツ	データなし			
EU	データなし			
カナダ	Cancelled Post Market(1998-08-13)			https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition
オーストラリア	データなし			

ガイドライン調査対象

IDSA: <https://www.idsociety.org/>

ISID: <https://isid.org/>

ISAC: <https://www.isac.world/>

ECCMID: <https://elibrary.escmid.org/>

CDC: Centers for Disease Control and Prevention ([cdc.gov](https://www.cdc.gov/))

ナフシリンの効能・効果および用法・用量（検討会議資料、米国添付文書、ガイドライン）

国	発表年	資料	効能・効果（対象疾患）	用法・用量（成人）	用法・用量（小児、新生児）
日本	2010	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料3-4	本薬剤に対し、感受性のあるペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	1回500mg 4時間ごとと静脈内投与。重篤な感染症に対しては1回 1g 4時間ごと 。治療期間については感染症の種類と重症度によって異なる。	
USA	2020	添付文書	本薬剤に対し、感受性のあるペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	1回500mg 4時間ごとと静脈内投与（IV）。重篤な感染症に対しては1回 1g 4時間ごと。治療期間については感染症の種類と重症度によって異なる。重症の場合には、少なくとも14日間継続する必要がある。 心内膜炎および骨髄炎の治療には、より長い治療期間が必要な場合がある。	小児におけるIVの有効性と安全性は確立していないが、筋肉内投与（IM）では確立している。（用法・用量の記載はない）

ナフシリンの効能・効果および用法・用量（検討会議資料、米国添付文書、ガイドライン）（続き）

国	発表年	資料	効能・効果（対象疾患）	用法・用量（成人）	用法・用量（小児、新生児）
USA	2004	髄膜炎ガイドライン（IDSA）	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌による 化膿性髄膜炎	9-12g/dayを4時間ごとに分割してIV	乳児・小児では200 mg/kg/dayを6時間ごとに分割してIV。8-28日齢の新生児では100-150 mg/kgを6-8時間ごと、0-7日齢では、75 mg/kg/dayを8-12時間ごとに分割してIV。
USA	2015	弁膜症ガイドライン（ACC/AHA）	オキサシリン感受性ブドウ球菌による 心内膜炎 （人口弁未装着の患者の標準治療）	12g/dayを4-6時間ごとに分割してIV（6週間）	小児では、200mg/kg/dayを4-6回に分割してIVもしくはIM。
			オキサシリン感受性ブドウ球菌による人口弁装着 心内膜炎	12g/dayを4-6時間ごとに分割してIV（最短6週間）	小児では、200mg/kg/dayを4-6回に分割してIV。
USA	2017	院内感染による脳室炎、髄膜炎ガイドライン（IDSA）	院内感染により発症した 脳室炎 および 髄膜炎 の患者	9-12g/dayを4時間ごとに分割してIV	乳児・小児では200 mg/kg/dayを6時間ごとに分割してIV。
USA	2016	成人のHAPおよびVAPガイドライン（IDSA/ATS）	MSSAが確認されたHAPおよびVAP。	MSSAが確認されたHAPおよびVAP患者にはナフシリンの静脈内投与が推奨される。	用量の記載なし
USA	2014	皮膚および軟部組織感染症ガイドライン（IDSA）	MSSAによるSSTI	ナフシリン1-2gを4時間ごとに静脈内投与	小児には100-150 mg/kg/dayを4分割して投与

PubMed調査(Nafcillin の場合)

- 「Nafcillin and 疾患名（例：Endocarditis, Meningitis, Ventriculitis, Bacteremia）」
- 「Nafcillin and (Pediatric, Neonatal, infant)」

ナフシリンの論文調査（成人）

タイトル	書誌事項	患者	方法	結果	付記
Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> bacteremia	BMC Infect Dis. 2011 Oct 19;11:279 PMID:22011388	血液培養でMSSA陽性でナフシリン、セファゾリン、バンコマイシンの投与を受けた成人菌血症患者	ナフシリンまたはセファゾリン群 vsバンコマイシン群の死亡率、およびバンコマイシンからナフシリンまたはセファゾリンへの切り替えとバンコマイシンのままの投与による生存ベネフィットをレトロスペクティブに比較。ナフシリン群の97%は12g/dayを投与された。	ナフシリンまたはセファゾリンの投与を受けた患者は、バンコマイシンのみの投与を受けた患者と比較して、死亡リスクが79%低かった（調整後HR：0.21,95%CI：0.09-0.47）。経験的にバンコマイシンを投与された122人の患者のうち、ナフシリンまたはセファゾリンに変更された患者（66/122人）は、バンコマイシンを投与されたままの患者と比較して死亡率が69%低かった（調整後HR: 0.31; 95% CI: 0.10, 0.95）	
<i>Staphylococcus aureus</i> meningitis: case series and literature review	Medicine (Baltimore) . 2010 Mar;89(2):117-125 PMID: 20517182	黄色ブドウ球菌陽性の髄膜炎患者全33例	患者の臨床情報、細菌学的データ、および転帰をレトロスペクティブに検討	MSSAと診断された髄膜炎患者15例にナフシリンが投与され、死亡率は27%であった。ナフシリンの投与量は8-12g/dayで、投与期間は7-42daysであった。ピペラシリン/タゾバクタムが投与された1例は死亡した。MSSAの標準的治療にはoxacillin または nafcillinを推奨	

ナフシリンの論文調査（成人）（続き）

タイトル	書誌事項	患者	方法	結果	付記
Nafcillin concentration in cerebrospinal fluid during treatment of staphylococcal infections	Ann Intern Med . 1977 Sep;87(3):309-11	ブドウ球菌感染症で nafcillin の非経口投与を受けている患者9名	脳脊髄液（CSF）と血清の同時検体中の nafcillin 濃度を測定した。	CSF 中の nafcillin 濃度は、9 例中 8 例で Staphylococcus aureus の最小致死濃度（MLC）以上であった。黄色ブドウ球菌による髄膜炎の治療において、ナフシリンを少なくとも 100～200 mg/kg/day の用量で使用することが推奨される	
Penetration of nafcillin, methicillin, and cefazolin into human brain tissue	Neurosurgery. 1983 Feb;12(2):142-7.	開頭術および脳生検を受ける27名の患者	Nafcillin, methicillin, cefazolin の脳組織への浸透性を調べるため、患者に対し、手術直前にいずれかの抗生物質を2g静脈内投与した。脳組織の摘出時（点滴開始後30～225分）に血清検体を採取し、組織と血清の抗生物質濃度を測定した	脳組織13検体中11検体で、nafcillin の検出濃度は0.36～11 ug/gであった。メチシリンは0.56～5.0 ug/gが検出された。Cefazolin は2.0～40 ug/gが検出された。nafcillin は黄色ブドウ球菌に対する活性が高いため、 中枢神経系ブドウ球菌感染症の治療には methicillin より nafcillin が望ましいと結論づけた 。Cefazolin は penicillins より脳内濃度が高いが、中枢神経系感染症に対する臨床的評価はない。	要旨のみ
Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus	N Engl J Med . 2006 Aug 17;355(7):653-65.	心内膜炎を伴うまたは伴わない黄色ブドウ球菌菌血症	ダプトマイシン6mg/day静脈内投与群（124例）、ゲンタマイシン+抗ブドウ球菌ペニシリンまたはバンコマイシン投与群（122例）、の2群にランダムに割付けた。主要評価項目は、治療終了から42日後の治療成功率であった。	治療成功率はダプトマイシン群が標準治療群（ゲンタマイシン+抗ブドウ球菌ペニシリン投与患者（62人中50人がナフシリン）またはバンコマイシン投与患者53人）と比較して非劣性であった。臨床的に重大な腎障害は標準治療群で有意に高かった。（ナフシリン投与患者の腎障害発症率は不明）	ナフシリン投与量は 2 gを4時間ごと（12g/day）
Nafcillin versus cefazolin for the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia	J Infect Public Health . 2018 Sep-Oct;11(5):727-73	髄膜炎以外のあらゆる感染源によるMSSA菌血症患者142人	ナフシリンとセファゾリンの治療失敗率を比較した非劣性レトロスペクティブコホート試験	セファゾリン投与患者の全治療失敗率は、ナフシリンに対して非劣性であった。有害事象の発生率は、ナフシリン投与群で有意に高かった（19.7%対7%、 $p = 0.046$ ）。 腎毒性についてはナフシリンが有意に高い （調整オッズ比（OR）= 5.4, 95%CI, 1.1～26.8）	ナフシリン投与患者の97%は12g/dayを投与

ナフシリンの論文調査（小児）

タイトル	書誌事項	患者	方法	結果	付記
Penetrance of nafcillin into human ventricular fluid: correlation with ventricular pleocytosis and glucose levels.	Antimicrob Agents Chemother. 1981 Apr; 19(4): 545-548. PMID : 7247377	ナフシリンを静脈内投与された水頭症の小児患者14例	細菌性脳室炎を発症した7例および非発症例7例の脳室液中のナフシリン濃度を測定。ナフシリン50 mg/kgを6時間ごとに投与した後、投与5回目と6回目の後の脳室液を経時的に採取。	脳室炎を発症した7例では、脳室液中のnafcillin濃度は血清中濃度のピーク値の0.8~20.4%であった。細菌性脳脊髄炎を発症していない残りの7名では、脳室液濃度は血清ピーク濃度の0.02%以下から4%までの範囲であった。黄色ブドウ球菌に対するナフシリンのMICは0.1-0.4 ug/mlであったが、脳室内濃度はピーク時で4.9-10.3 ug/mlであった	
Higher occurrence of hepatotoxicity and rash in patients treated with oxacillin, compared with those treated with nafcillin and other commonly used antimicrobials	Comparative Study Clin Infect Dis . 2002 Jan 1;34(1):50-4. PMID: 11731945	外来非経口抗菌薬療法を受けた小児222例のカルテを検討した。	オキサシリンとナフシリンおよび他の抗生物質による副作用を比較した。	主な副作用は、好中球減少症（9.8%）、発疹（8.5%）、肝障害（3.8%）であった。ADRはオキサシリン群（58.5%）で、ナフシリン群（29.3%、P=.004）、クリンダマイシン群（12.5%、P<.001）およびその他の抗生物質群（14.4%、P<.001）より多く発生した。	各抗菌薬の投与量は不明
Clinical and pharmacokinetic evaluation of nafcillin in infants and children	J Pediatr. 1978 Dec;93(6):1029-33.	生後5~163ヵ月の細菌感染症が疑われる患者46例	Nafcillin（150 mg/kg/day, 6時間ごとに分割）を静脈内投与した。	細菌学的に感染が証明された15例中13例にnafcillinが有効であった。ナフシリン投与中に2名に好中球減少症が、6名に好酸球減少症が発現した。肝機能および腎機能に対する重大な毒性作用は認められなかった。1名に静脈炎が認められた。ナフシリン濃度と血清の抑制力価および殺菌力価には有意な相関が認められた（P 0.001未満）。	
Safety and Efficacy of Nafcillin for Empiric Therapy of Late-Onset Sepsis in the NICU	Pediatrics . 2022 May 1;149(5):e2021052360.	遅発性敗血症（LOS）の経験的治療としてナフシリンまたはバンコマイシンの投与を受けたすべての乳児	NICUの適正使用ガイドラインでMRSAの病歴がない新生児に対する経験的治療には、バンコマイシンではなくナフシリンを推奨した。本ガイドライン施行前後での患者の予後を調査した。	バンコマイシンの投与患者はGL施行前後で70%減少、一方ナフシリン投与患者は368%増加した。院内死亡率はGL施行前後で変化はなかった。ナフシリンは、MRSAの感染歴やコロニー形成のないNICU乳児のLOSに対する経験的治療において、バンコマイシンの安全な代替となり得る。	要旨のみ 投与量不明

ナフシリンの本邦と海外の使用量状況の乖離について

1. ナフシリン静脈内投与量上限の増量

(6g/dayから9-12 g /dayに増量、ただし腎毒性に注意が必要)

1. 乳児・小児患者に対するナフシリン静脈内投与の適応

II. ニトロフラントイン

ニトロフラントイン(添付文書)

国	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌(ニトロフラントインに対する過敏性以外)
日本 未承認			
米国	ニトロフラントインに感受性のある大腸菌または <i>S. saprophyticus</i> によって引き起こされる合併症のない急性尿路感染症(急性膀胱炎)の治療のみに適応される。腎盂腎炎または腎周囲膿瘍の治療には適応はない。本剤投与後に細菌尿が持続または再発した場合は、より組織分布の広い他の治療薬を選択する。本剤の使用を検討する際には、より組織分布の広い薬剤を使用した場合の全身毒性及び抗菌薬耐性の発現と除菌率の低さのバランスをとる。	12歳以上の成人および小児患者において、100 mg カプセル 1 個を 12 時間ごとに 7 日間投与。カプセルは食間に投与。	警告 ・急性、亜急性、慢性の肺反応が観察されており、死亡例もあり。慢性肺反応はびまん性間質性肺炎または肺線維症であり、通常6ヶ月以上治療を受けている患者で稀に発生。治療の利点と潜在的な危険性を比較する必要がある。 ・肝炎、胆汁うっ滞性黄疸、慢性活動性肝炎、肝壊死等の肝反応がまれに起こり、死亡例の報告あり。 ・末梢神経障害(重度又は不可逆的となる可能性がある)がまれに発現し、死亡例が報告されている。 ・G6PD欠損に関わると思われる溶血性貧血(プリマキン過敏性貧血)が報告されている。 ・<i>C. difficile</i>関連下痢が報告されている。 禁忌 ・無尿、乏尿、または著しい腎機能障害($\text{Ccr} < 60 \text{ mL/min}$、または臨床的に著しい血清クレアチニンの上昇)がある場合。 ・妊娠期(妊娠38～42週)、分娩時又は分娩開始が切迫している妊婦。 ・生後1カ月未満の新生児。

ニトロフラントイン(添付文書)

国	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌（ニトロフラントインに対する過敏性以外）
フランス	成人、および6歳以上の女性において、感受性細菌による膀胱炎の治癒を目的とし、他の抗菌薬による治療が困難な場合が適応。	成人女性: 1日300mg(6カプセル)を1日3回に分けて服用する。6歳以上の女性: 5～7mg/kg/日を1日3回服用し、成人の用量を超えないこと。治療期間は5～7日間。食間に投与。(男性は適応外: 前立腺への分布が未知なため)	警告 ・肺障害(線維化、間質性肺疾患)、肝障害(細胞分裂性肝炎、胆汁性肝炎、慢性肝炎、肝硬変)、過敏症症状などの重篤な副作用が報告されており、まれに死亡する例がある。尿路感染症の長期間の予防は不適當。以下の推奨を遵守する ・尿路感染症の根治療法は、危険と利益を評価した後に開始する ・微生物学検査を行ってから、投与する ・膀胱炎の治癒を目的として7日間を超えて使用するべきではない ・高齢者では腎機能をモニタリングが必要 以下の患者への投与は制限する ・男性の尿路感染症患者には不適(前立腺への分布が不明なため) ・6歳未満の小児には服用させない(誤嚥の可能性のあるため) 禁忌 腎機能障害(Ccr<45ml/min)。予防的治療、長期根治療法。 グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PD)欠乏症。6歳児未満。妊娠後期の患者。
イギリス	合併症のない急性または再発性の下部尿路感染症または腎盂炎の治療および予防用。成人、小児、生後3か月以上の乳児が適応。大腸菌、腸球菌、ブドウ球菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクターの感受性株が適応。	合併症のない急性の尿路感染症(UTI): 50 mgを1日4回、7日間。重度の慢性再発UTI: 100 mgを1日4回、7日間。長期投与: 1日1回 50-100 mg。予防: 50 mgを1日4回、処置期間中およびその後3日間。 小児および新生児(3か月齢以上): 急性UTIでは3mg/kg/dayを4回に分ける。	警告 ・eGFRが30～44ml/minで合併症のない下部尿路感染症の治療では、利益がリスクを上回ると予想される場合に限り、短期間の治療として慎重に使用する ・肺疾患、肝機能障害、神経障害、アレルギー性皮膚炎の患者には慎重に使用 ・抹消神経病変の最初の徴候(感覚障害)が現れたら治療を中止する ・貧血、糖尿病、電解質異常、衰弱状態、ビタミンB(特に葉酸)欠乏症の患者には慎重に使用 ・慢性肺反応(肺線維症、びまん性間質性肺炎など)は、潜行性に発症することがあり、高齢者に多く見られることがある。長期投与中の患者の肺の状態を注意深く観察する ・肝炎の徴候がないか、患者を注意深く観察する必要がある(特に長期使用時)。ニトロフラントイン服用後、尿が黄色または茶色に着色することがある。 ・G6PD欠損症が疑われる患者では投与を中止する ・肝炎、自己免疫性肝炎、胆汁うっ滞性黄疸、慢性活動性肝炎、肝壊死などの肝反応がまれに発生する。致死例もあり。慢性活動性肝炎の発症は陰性の場合があり、肝障害を示す変化がないか、定期的に患者をモニタリングする。 ・ガラクトース不耐症、総ラクターゼ欠損症、グルコース-ガラクトース吸収不良の患者には処方しない 禁忌 腎機能障害(Ccr<45ml/min)。G6PD欠損患者。ポルフィリン症の患者。生後3ヶ月未満の乳児及び妊娠中の患者(陣痛時及び分娩時)。

ニトロフラントイン(添付文書)

国	効能・効果	用法・用量	警告・禁忌(ニトロフラントインに対する過敏性以外)
ドイツ (患者用説明書)	より効果的でリスクの低い抗生物質または化学療法剤が使用できない場合にのみ投与する。 次の場合に適用される。 - 慢性閉塞性(狭窄性)尿路感染症の治療 - 上行性尿路感染症の再感染予防 - 急性で合併症のない膀胱炎(女性の場合)	- 慢性閉塞性尿路感染症: 1-2カプセル(100mg/カプセル)/日(14日間周期を2-3回、14日間の休薬期間を含んで最長3か月) - 上行性尿路感染症の再感染予防: 1カプセル/日(最大6か月) - 急性で合併症のない膀胱炎: 3-(4)カプセル/日、5-7日間	警告 - 肺線維症(炎症性肺疾患)などの慢性的肺反応は、徐々に発症し、死亡例あり。再発治療/予防は6ヶ月を超えるべきではない。長期(数ヶ月)にわたる治療の場合、血球数、腎臓および肝臓の検査を行う - アナフィラキシー反応、ショック、血管浮腫、を発症した場合は投薬を中止する - 足の痛み、熱感、しびれ、眠気、めまいなどの神経損傷の症状が発現した場合は投薬中止 - 疲労、皮膚や目の黄変、かゆみ、皮膚の発疹、関節の痛み、腹痛、関節痛、腹痛、吐き気、嘔吐、食欲不振、濃い尿、および淡いまたは灰色の便の肝障害が発現したら投薬を中止 - 発熱、のどの痛み、かゆみ、水疱を伴う皮膚の発疹等の皮膚症状が出た場合は投薬中止 - 高齢者は腎機能を確認する 禁忌 - 腎臓の機能が低下している場合(腎機能不全) - 乏尿、無尿 - 肝酵素増加 - 神経炎、特に多発性神経炎 - G6PD欠損患者 - 妊娠後期(最後の3ヶ月) - 未熟児や生後3ヶ月までの乳児

ニトロフラントイン(添付文書)

国	効能・効果	用法・用量	警告・禁忌(ニトロフラントインに対する過敏性以外)
カナダ	大腸菌またはS. saprophyticusの感受性株による合併症のない急性尿路感染症(膀胱炎など)の治療に適応される。腎皮質または腎盂膿瘍の治療には使用できない。全身性感染症および前立腺炎への使用は適応外である。	100mgカプセルを1日2回、7日間(最大200mg/日)服用する。 急性尿路感染症に対する治療は、7日間または尿の無菌性が確認された後、少なくとも3日間継続する必要がある。	警告 ・急性、亜急性または慢性の肺反応が発現した場合は投薬を中止 ・長期治療を受けている患者は慢性肺反応(びまん性間質性肺炎または肺線維症、あるいはその両方)を監視する ・肝炎、肝壊死、胆汁うっ滞性黄疸および慢性活動性肝炎を含む肝反応がまれに発生し、死亡例が報告されている。肝機能を定期的に監視する。 ・末梢神経障害(を含む視神経炎)も死亡例が報告されている。腎障害(クレアチニンクリアランスが毎分60mL以下または臨床的に有意な血清クレアチニン上昇)、貧血、糖尿病、電解質不均衡、ビタミンB欠乏、衰弱性疾患などの素因は、抹消神経障害の発症に注意 ・G6PD欠損者は溶血性貧血を発症する 禁忌 無尿、乏尿、著しい腎機能障害(Ccrが60mL/分未満、または臨床的に著しい血清クレアチニン上昇)は禁忌。妊娠中の患者、分娩中または分娩開始が差し迫っている場合、および生後1カ月未満の乳児には禁忌。

ニトロフラントイン(添付文書)

国	効能・効果	用法・用量	警告・禁忌(ニトロフラントインに対する過敏性以外)
オーストラリア	感受性病原体による膀胱炎や腎盂炎などの尿路感染症の治療。ニトロフラントインは血漿中で有効レベルに達しないため、皮質または腎周囲の膿瘍および前立腺炎の場合には適応されない。	成人: 50-100 mg を 1 日 4 回。毎日 400mgを超えない。予防療法: 毎晩 50mgまたは100mg。 小児: 24 時間あたり 5-7 mg/kg を 1 日 4 回に分けて投与。1ヶ月齢未満の新生児に投与すべきでない。投与は少なくとも1週間継続し、尿の無菌性が確認された後少なくとも3日間投与。予防的または長期の抑制療法の場合は、最小有効量を見つけることを考慮する必要がある	警告 ・末梢神経障害(視神経炎を含む)が発生し、致死例が報告されている。腎障害(クレアチニンクリアランスが60mL/min未満または臨床的に有意な血清クレアチニンの上昇)、貧血などの状態、糖尿病、電解質異常、ビタミンB欠乏症、衰弱性疾患は、末梢神経障害の発生を促進する可能性がある。。長期投与中の患者は、腎機能の変化を定期的に観察し、しびれやピリピリ感がいずれかの部位に発現した場合には、投与を中止する。 ・肝炎、胆汁性黄疸、慢性活動性肝炎、肝壊死などの肝反応がまれに起こり、致命例も報告されている。慢性活動性肝炎の発症は緩慢である可能性があり、患者は肝機能の変化を監視する必要がある。肝炎が発現した場合には、直ちに休薬し、適切な処置を行う ・急性、亜急性または慢性の肺反応が観察されている。これらの反応は生命を脅かす可能性があるため、発生した場合は直ちに治療を中止する。慢性肺反応(びまん性間質性肺炎または肺線維症、またはその両方)は、進行が遅いことがある。通常、6ヶ月以上の治療を受けている患者にまれに発生する。長期投与中の患者の肺の状態を注意深く観察することが必要であり、治療の利益と潜在的なリスクを比較検討する必要がある ・プリマキン感受性型の溶血性貧血が誘発される。溶血は、患者の赤血球のG6PD 欠乏に関連している。溶血の兆候は、薬物を中止すると溶血は止まる。 ・偽膜性大腸炎は、Clostridium difficileが産生する毒素が主な原因であると考えられています。大腸炎の重症度は、軽度なものから生命を脅かすものまで様々である。中等度から重度の場合は、Clostridium difficileに有効な適切な経口抗菌薬による適切な治療を検討する必要がある。 禁忌 無尿・乏尿又は広範な腎機能障害(Ccr<60mL/min.又は血清クレアチニンの臨床的に著しい上昇); フラン誘導体に対する過敏症; ニトロフラントインは新生児期早期に酵素系の未熟さ(グルタチオン不安定性)により溶血性貧血を起こす恐れがあるので、出産時又は分娩開始が間近の妊婦及び生後1カ月未満の乳児に投与してはいけない。

ニトロフラントイン(ガイドライン)

ガイドライン	効能・効果, 用法・用量	禁忌または非推奨	付記
女性における急性単純性膀胱炎および腎盂腎炎の治療に関する国際診療ガイドライン・2010 Update (IDSA & ESCMID)	女性の急性単純性膀胱炎患者の経験的治療の第一選択薬として以下から選択 ニトロフラントイン: 100 mg bid x5days ST合剤: 800mg/160mg bid x 3days Fosfomycin trometamol 3g single dose Pivmecillinam 400 mg bid x 5 days	左記4剤は発熱、わき腹の痛み等の腎盂腎炎が疑われる患者には非推奨	・ニトロフラントインは女性の急性単純性膀胱炎患者のST合剤、ciprofloxacin、ST合剤、fosfomycinと同等の奏効率を示した。 ・ニトロフラントインは腸内細菌叢に対しての作用が少なく、collateral damageが少ないことが示唆される。
女性における再発性単純尿路感染症ガイドライン (AUA/CUA/SU FU)	- 女性の症候性UTIの再発に対しては、地域のアンチバイオグラムを元に第一選択の抗菌薬(ニトロフラントイン、ST合剤、 fosfomycin)治療を開始して良い。用量は上記と同一。 - UTIに感染歴のある女性患者に対する抗菌薬の予防投与 ニトロフラントイン 50 mg or 100 mg/day (連続投与) 50-100 mg/day (間欠投与)		ニトロフラントインの予防投与では、肺および肝臓に対する毒性の可能性はあるが、発症はそれぞれ0.001%および0.0003%と低い頻度である。

III.ST合剤

〔スルファメトキサゾール／トリメトプリム〕
(警告文に関する状況)

ST合剤(添付文書・検討会報告書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
日本 添付文書	リンク	＜適応菌種＞スルファメキサゾール／トリメプリムに感性の腸球菌属、大腸菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、インフルエンザ菌 ＜適応症＞ 肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス ○ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制 ＜適応菌種＞ ニューモシスチス・イロペチー ＜適応症＞ ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発症抑制 ＜効能・効果に関連する注意＞ ＜効能共通＞他剤耐性菌による上記適応症において、他剤が無効又は使用できない場合に投与すること。 5.1＜感染性腸炎＞「抗微生物薬適正使用の手引き」1)を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。5.2＜ニューモシスチス肺炎の発症抑制＞ニューモシスチス肺炎の発症リスクを有する患者(免疫抑制剤が投与されている患者、免疫抑制状態の患者、ニューモシスチス肺炎の既往歴がある患者等)を対象とすること	バクタ配合錠 1錠中 有効成分:スルファメキサゾール 400mg、トリメプリム 80mg ＜一般感染症＞ 通常、成人には以下の1日量を2回に分割し、経口投与する。 ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。 ・一般感染症 成人:4錠/日 ・ニューモシスチス肺炎(PCP) (1)治療に用いる場合(通常、以下の1日量を3～4回に分割し、経口投与) 成人:9-12錠、小児:トリメプリムとして15-20 mg/kg 発症抑制に用いる場合(通常、以下の1日量を連日又は週3日経口投与) 成人:1-2錠を1回、小児:トリメプリムとして4-8 mg/kgを2回に分割	警告 血液障害、ショック等の重篤な副作用が起こることがあるので、他剤が無効又は使用できない場合にのみ投与を考慮すること。 禁忌 本剤の成分又はサルファ剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照] 2.3 低出生体重児、新生児 2.4 グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PD)欠乏患者[溶血を起こすおそれがある。]

ST合剤(海外添付文書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
米国 添付文書	リンク	本剤に感受性のある以下の感染症 ・尿路感染症: E. coli, Klebsiella species, Enterobacter species, Morganella morganii, Proteus mirabilis および Proteus vulgarisによるもの。ただし、合併症のない尿路感染症の初期エピソードには、併用ではなく、単一の有効な抗菌剤で治療することを推奨。 ・急性中耳炎: 小児における肺炎球菌またはインフルエンザ菌の感受性株によるもの。医師の判断で本剤の使用が他剤より有用と判断された場合のみ使用。予防および長期の適応はない。 ・慢性気管支炎の急性増悪: 肺炎球菌またはインフルエンザ菌の感受性株で成人が発症した場合。他剤の単一療法より本剤が有用と医師が判断した場合のみ。 ・赤痢: Shigella flexneri および Shigella sonnei の感受性株による腸炎で本剤が適応となる場合。 ・ニューモシスチス ジロベシ肺炎: P. jirovecii肺炎と確定診断された患者、もしくは免疫抑制状態にあり、P. jirovecii肺炎を発症するリスクが高い患者。 ・成人における旅行者下痢症: 腸管出血性大腸菌の感受性株における治療	スルファメトキサゾール400mgおよびトリメプリム80mgを含む錠剤の場合 ・成人 尿路感染症: 1錠/12hrs(2錠/day) X10-14days 赤痢: 1錠/12hrs X5days 慢性気管支炎急性増悪: 2錠/12hrs X14days P. jirovecii肺炎: スルファメトキサゾール75~100mg/kgおよびトリメプリム15-20 mg/kgを6hrs毎 X14-21days ・小児 尿路感染症または急性中耳炎の子供の推奨用量は、24時間あたり40 mg/kg のスルファメトキサゾールと8 mg/kg のトリメプリムで、12時間ごとに2回に分けて10日間 赤痢: 同じ用量で5日間 P. jirovecii肺炎: 成人と同じ用量・投与期間	警告 ・Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応(DRESS)、急性熱性好中球性皮膚症(AFND)、急性汎発性紅斑性膿疱症(AGEP)などの重症皮膚有害反応(SCAR)の死亡例または発症例の報告有り。 ・劇症肝壊死、無顆粒球症、再生不良性貧血およびその他の血液異常、急性および遅発性肺障害、アナフィラキシーおよび循環器ショックが発生例あり。 ・咳、息切れ、呼吸器の過敏性反応と考えられる肺浸潤の報告あり。 ・投与開始後数日から1週間以内に、人工呼吸または体外膜酸素療法(ECMO)を必要とする長期の呼吸不全、肺移植または死亡に至る重篤な肺の有害反応が報告あり。 ・致命的または生命を脅かす血小板減少症の重症例が報告あり。 ・A群β溶血性レンサ球菌感染症には無効であり、使用しないこと。 ・クロストリジオイデスディフィシル関連下痢症を発症した場合は適切に対応すること。 ・P. jirovecii肺炎の治療に本剤とロイコボリンを併用したところ、治療失敗と死亡率の増加が報告された。 禁忌 ・本剤に対する過敏症 ・本剤使用による薬剤誘発性免疫血小板減少症の既往 ・葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血 ・生後2ヶ月未満の小児患者 ・著しい肝障害 ・重度の腎不全で、腎機能の状態を把握できない場合。 ・ドフェチリドとの併用(心室性不整脈のリスク)

ST合剤(添付文書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌								
英国 添付文書	リンク	小児(12歳以上18歳未満)および成人(18歳以上)において、感受性菌に起因する以下の感染症の治療に適応される - ニューモシスティス・ジロベシ肺炎(PJP)の治療および予防。 - トキソプラズマ症の治療及び予防。 - ノカルジア症(nocardiosis)の治療。 以下の感染症は、本剤に対する感受性の細菌学的証拠があり、本剤の抗生物質の併用が単一の抗生物質よりも優先される正当な理由がある場合、治療することができる - 合併症のない急性尿路感染症 - 急性中耳炎 - 慢性気管支炎の急性増悪	錠剤の場合、成人用錠剤(トリメプリム80mg、スルファメトキサゾール400mg)を指します。他の製剤を使用する場合は、適切に調整すること。 - 急性感染症に対する標準的な投与量の目安 成人(18歳以上): 2錠/12時間x 小児(12歳以上18歳未満): 2錠/12時間(6 mg トリメプリム、30 mg スルファメトキサゾール/ kgに相当) 2日間無症状となるまで治療を継続。7日間投与しても臨床的改善がない場合は、患者の状態を再評価する必要がある - 腎機能障害がある患者の推奨用量(成人および小児) <table><tr><td>Ccr (mg/ml)</td><td>推奨用量 (mg/kg)</td></tr><tr><td>>30</td><td>2錠/12時間</td></tr><tr><td>15～30</td><td>1錠/12時間</td></tr><tr><td>>15</td><td>推奨せず</td></tr></table> - PIP、トキソプラズマ症、ノカルジア症に対する投与用量は添付文書参照	Ccr (mg/ml)	推奨用量 (mg/kg)	>30	2錠/12時間	15～30	1錠/12時間	>15	推奨せず	警告 - スティーブンス・ジョンソン症候群(SIS)、中毒性表皮壊死症(TEN)、劇症肝壊死、無顆粒球症、再生不良性貧血、その他の血液異常、呼吸器過敏症などの重篤な反応により、非常にまれではあるが、死亡事故が発生 - 生命を脅かす皮膚反応としてSJS、TEN、好酸球増加と全身症状を伴う薬剤反応(DRESS)が報告されている - SJS、TEN(例:しばしば水疱や粘膜病変を伴う進行性の皮疹)またはDRESS(例:発熱、好酸球増多)の症状または徴候がある場合、コトリモキサゾール治療を中止する。これらの症状が出た患者に本剤を再投与してはならない - 治療開始時に、膿疱を伴う全身性の発熱性紅斑が発生した場合は、急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)を疑い、治療の中止する - 血球貪食性リンパ組織球症、呼吸器系毒性を発症した場合は投与を中止する。 禁忌 - 活性物質であるスルホンアミド、トリメプリム、本剤または6.1項に記載されている賦形剤に対して過敏症 - 重度の肝機能障害のある患者 - 本剤の血漿中濃度の反復測定ができない重篤な腎機能不全患者 - 生後6週間の乳児 - トリメプリム及び／又はスルホンアミドの使用による薬剤性免疫血小板減少症の既往歴のある患者 - 急性ポルフィリン症の患者
Ccr (mg/ml)	推奨用量 (mg/kg)											
>30	2錠/12時間											
15～30	1錠/12時間											
>15	推奨せず											

ST合剤(添付文書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
ドイツ 添付文書	リンク	トリメトプリム／スルファメキサゾール感受性を有する感染症で、経口投与が可能な感染症の治療に用いる。 対象疾患 ・耳炎：予防、長期使用の適応はない ・慢性気管支炎の急性増悪 ・ニューモシスティス・ジロベシイ(P. carinii)肺炎。 ・尿路の急性非合併性感染症。 ・性肉芽腫(granuloma inguinale)。 ・赤痢。 ・旅行者下痢症 ・ブルセラ症 ・ノカルジア症	標準用量：13歳以上の成人は、ユサプリムフォーテ1錠(スルファメキサゾール800mg、トリメトプリム160mg)を1日2回服用する ・女性の合併症のない膀胱炎の1回療法：1回3錠 特別な用法・用量 ・肉芽腫：1日2回、1回1錠を2週間 ・ノカルジア症：1回1錠を1日3回、8～10週間投与する。 小児用ユサプリムK®懸濁液(200mg＋40mg/5ml) 経口懸濁液 標準用量 6歳～12歳の小児：1日2回、ユサプリムK懸濁液(小児用)を10ml 6ヶ月から5歳の小児：1日2回、ユサプリムK懸濁液(子供用)を5ml	特別な警告と注意事項 ・腎臓、肝臓、甲状腺の機能障害、葉酸欠乏の可能性、および高齢患者はモニタリングが必要 ・シクロスポリンを投与された腎移植患者には、投与不可 ・インフルエンザのような症状、のどの痛み、発熱を発症した場合は、すぐに血液検査をする ・無菌性髄膜炎への投与で、増悪した症例あり ・非常にまれな症例で偽膜性大腸炎または重度の急性過敏反応を起こした ・PJPの患者に高用量を投与した患者で過敏症を発症した事例あり ・HIV患者でPJPを発症した症例で横紋筋溶解症を発症 ・SJS, TEN, 劇症肝細胞壊死、無顆粒球症、再生不良性貧血、その他の血液疾患、気道過敏症などの重篤な反応の結果、死亡例が発生 ・SJS, TENを発症した場合は、速やかに投薬を中止する。これらの患者に本薬を再投与しないこと。 ・腎機能障害の患者、もしくはAIDSで高用量を投与した患者で低Na血症、高カリウム血症、低カリウム血症の報告があり。Na,Kのモニタリングが必要 ・本剤を投与中に結晶尿を発症する場合がある。水分補給を十分に行う ・本剤により光線過敏症になる場合がある。日光の照射に注意。 ・妊娠中の女性への投与には十分な葉酸の供給を確保する必要がある。 ・重度のアトピーや気管支喘息のある患者には慎重に投与 ・本剤投与により、フェニルアラニンの代謝障害が観察されている ・ポルフィリン症の既知または疑いのある患者への投与は避ける ・代謝性アシドーシスに注意する ・葉酸欠乏症、または高齢者、血球数異常の患者に投与する場合は定期的に血球測定を行う ・長期または反復投与する場合は、耐性菌や真菌による二次感染に注意 警告 ・懸濁薬は、遺伝性果糖不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不良症、ショ糖イソマルターゼ欠損症の患者には投与しない。 ・懸濁薬にはヒドロキシ安息香酸メチルが含まれるため、遅延型アレルギーに注意する。 懸濁薬には5mlあたり100mg未満のエタノールが含まれる。

ST合剤(添付文書、ドイツ続き)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
ドイツ 添付文書	リンク			禁忌 ・スルホンアミド系薬剤、トリメトプリム、トリメトプリム／スルファメトキサゾール及び関連物質(トリメトプリム類似物質、例えばテトロキシプリム)又は本剤成分に対する過敏症 ・多形滲出性紅斑(その病歴を含む。) ・赤血球のG6P欠損症、Hb-ケルンやHb-チューリッヒなどのヘモグロビン異常 ・腎障害又は重度の腎不全(クレアチニンクリアランスが15ml/min未満)で、反復測定による血漿中薬物濃度のモニタリングが不可能な場合 ・重度の肝実質障害(急性肝炎など) ・急性ポルフィリン症 ・未熟児の場合 ・高ビリルビン血症または赤血球G6P欠損症の新生児 ・ブドウ球菌による骨髓炎(本剤は無効であるため) ・トリメトプリム及び／又はスルホンアミドの使用歴がある薬剤性免疫血小板減少症。 ・生後6週齢までの乳児には、ユサプリムを使用してはならない。 注意: 添付文書の副作用の項で各副作用の発現率が記載されている。最も高頻度なのは、高カリウム血症、真菌感染症の増殖で10%以上、一方で血球減少症、重度の過敏反応は1/10000の頻度という記載がある。

ST合剤(添付文書、フランス)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
フランス 添付文書	リンク	成人および12歳以上の青少年の感受性の高い細菌による感染症に限定される。 特に - ニューモシチス・イロペチイへの感染に対する治療 - 男性の泌尿器感染症、特に前立腺炎に対する治療 - 免疫不全患者におけるニューモシチス・イロペチイ感染の予防 - 骨髄移植または臓器移植の場合 他の製品との比較したリスク/ベネフィット比、および病態で観察される疫学と耐性菌を考慮した上で - 女性の尿路感染症、特に65歳未満の女性における合併症のない急性膀胱炎の単回投与治療 - 耳炎及び副鼻腔炎。ただし、細菌学的検査が行われた後に限る - 特定の気管支肺の感染症 - 消化器感染症および腸チフス	バクトリム スルファメキサゾール400mg トリメトプライム80mg/カプセル 12歳以上の成人および青少年 正常人対象：通常の服用量は12時間ごとに2錠。重度の感染症の場合、2回または3回の投与で1日6錠まで 特殊なケース： ・65歳未満の女性における合併症のない急性膀胱炎：単回投与で6錠。 ・ニューモシチス・イロペチイによる感染症の治療：スルファメキサゾール80～100mg/kg/日およびトリメトプリーム16～20mg/kg/日を3～4回に分けて投与 ・ニューモシチス・イロペチイによる感染症の予防：一般に、特にHIVに感染している被験者では、1日1～2錠 ・骨髄移植レシピエント：移植後少なくとも6か月間、2錠を1日2回、週2日連続して服用。 ・臓器移植レシピエント：1日2回から1回2錠、週3回まで 腎不全の場合 Ccr>30ml/min：通常用量。 15ml/min<Ccr<30ml/min：半量(同一単位用量、ただし1日1回服用) Ccr<15 ml/min(透析以外)：バクトリムは使用しないこと	禁忌 - 未熟児および生後6週間未満の乳児 - 本製剤の成分に対する過敏症の病歴がある場合 - 母乳育児児を含むG6PD欠乏症 - メトトレキサートとの併用 - 重度の肝実質障害 - 血漿中薬物濃度のモニタリングを繰り返し測定することができない著しい腎障害患者 - 授乳中の母親 - 妊婦 - フェニトイン、高カリウム血症治療薬との併用 警告 本剤の適用分野の限定 トリメトプリームとスルファメキサゾールの併用による治療の有益性、特に軽度の感染症における有益性は、この抗生物質のリスクプロファイルおよび疫学データに関する情報と比較検討されなければならない。実際、重篤な事象が発生する可能性は、予想される治療上の利益と関連するリスクと比較検討されなければならない。バクトリムは、特に血液学的障害(骨髄不全、無顆粒球症、血小板減少症)、中毒性皮膚炎(スティーブンス・ジョンソン症候群、ライエル症候群、薬剤過敏症症候群(DRESS)、致命的な肝臓障害など、特定の重大な副作用に伴う死亡が報告されている。 特に尿路感染症や耳鼻咽喉科感染症の治療においては、この抗生物質の使用を制限する可能性のある治療ガイドラインを考慮する必要がある

ST合剤(添付文書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
カナダ 添付文書	リンク	治療法を選択するために、可能な限り感受性試験を実施する。感受性試験がない場合、地域の疫学と感受性パターンを考慮して、経験的に治療法を選択することができる。 原因菌が投与対象となる菌種リスト(添付文書参照)の中にある場合、以下の感染症の適応がある。 ・合併症のない急性尿路感染症の治療 ・慢性気管支炎の急性増悪の治療 ・ニューモシスチス・ジロベシ肺炎の治療 ・コレラの治療(感受性が確認された場合) ・細菌性赤痢の治療 ・ノカルジア症の治療	・SULFATRIM 錠: 1錠中にトリメトプリム80mg、スルファメトキサゾール400mgを含有、SULFATRIM DS錠: 1錠中にトリメトプリム160mg、スルファメトキサゾール800mgを含有 ・大人と12歳以上の子供の標準用量: SULFATRIM 錠 2錠、2回/日 ・12歳未満の小児の標準用量 15mg/kg SMZ、3mg/kg TMP 2回/日 - 投与期間: 少なくとも5日間、または48時間無症状となるまで ・重篤な細菌感染症: SULFATRIM錠 3錠、投与期間; 尿路感染症の場合は尿が無菌化するまで ・予防投与とサルモネラ菌キャリア: SULFATRIM錠 1錠、投与期間は急性サルモネラ症: 解熱後7日以上経過サルモネラ菌保菌者: 繰り返し便培養が陰性になるまで ・合併症のない淋病: SULFATRIM錠2錠 投与期間: 2日間 ・カリニ肺炎患者 25mg SMZ/kg & 5mg TMP/kg q.i.d.投与。 ・腎機能低下時の投与量 Ccrもしくは血清クレアチニン値に合わせて減量(添付文書の表参照)	禁忌 ・原薬および製剤、容器成分に対する過敏症 ・薬剤性免疫血小板減少症の既往歴のある患者 ・トリメトプリムおよび/またはスルホンアミドを使用する患者 ・葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血 ・顕著な実質障害がある患者 ・血液異常が証明されている患者 ・著しい腎障害患者 ・妊娠中の患者および授乳中の母親 ・未熟児および生後2ヶ月未満の満期産の乳児 ・急性ポルフィリン症の患者 特別な警告と注意事項: SULFATRIMは、医師の判断により、治療の利益が起こりうるリスクを上回る場合にのみ使用されるべきであり、単一の有効な抗菌剤の使用を考慮する必要があります 以下の副反応を発症した場合は、いずれも投与を中止すべきと記載 ・SJS、TEN、DRESS、劇症肝壊死、無顆粒球症、再生不良性貧血、免疫性血小板減少症、肺や気道のアレルギー反応

ST合剤(添付文書)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
オーストラリア 添付文書	リンク	上・下気道感染症、腎・尿路感染症、生殖器感染症、消化器感染症、皮膚・創傷感染症、敗血症、その他感受性菌による感染症	・バクトリムDS:スルファメキサゾール800mgとトリメプリーム160mgを含有する錠剤 ・標準的な投与量:バクトリムDS1錠を朝晩、食後に服用 ・最低用量:バクトリムDS錠の半分を1日2回服用する ・最大投与量(特に重症の感染症の場合):バクトリムDS1.5錠を1日2回 投与期間;急性感染症では、Bactrimを少なくとも5日間、または2日間無症状になるまで投与 ・ニューモシスティス・ジロベシ肺炎患者:トリメプリーム20mg/kg、スルファメキサゾール100mg/kg/24時間を6時間ごとに等分して14日間投与 ・腎障害の患者の場合はCCrもしくは血清クレアチニン値により用量調節(添付文書参照)	禁忌 ・著しい肝実質障害、血液異常、巨細胞性骨髄、クレアチニンクリアランス15ml/min未満の重篤な腎不全を示す患者 ・有効成分または賦形剤、あるいは他のスルホンアミドに対する過敏症の既往歴がある患者 ・連鎖球菌性咽頭炎の患者 ・ドフェチリドとの併用 ・未熟児や生後6週間の乳児 特別な警告と注意事項 ・AIDS患者におけるニューモシスティス・ジロベシ肺炎の治療の際、副作用、特に発疹、発熱、白血球減少の発生率が増加 ・G6PD欠損患者には絶対に必要な場合を除き投与すべきではなく、最小限の量にとどめるべきである ・バクトリムの投与によりC. difficileに感染し、重度の大腸炎を発症することがあり ・重篤な副作用:SIS、TEN、DRESS、AGEP、劇症肝壊死、無顆粒球症、再生不良貧血およびその他の血液異常などの重症反応による死亡事故が発生。頻度はまれ ・過敏症・アレルギー反応が出た場合は投与を中止する ・咳や息切れなどの症状は肺浸潤の可能性があり、投与を中止する ・長期間投与する場合は定期的な血算を行い、血液成分の数が著しく減少した場合は投与を中止する ・ポルフィリン症や甲状腺機能障害のある患者には注意が必要 ・高用量が投与されている患者、またはカリウム代謝障害や腎不全の基礎疾患を持つ標準用量のバクトリムを投与されている患者、または高カリウム血症を誘発する薬剤を投与中の患者では、血清カリウムと腎機能の綿密なモニタリングが必要。 ・P. jiroveci肺炎の治療でバクトリムを投与されている患者では、重篤な症状のある低ナトリウム血症が発生することがあり、症状のある患者には低ナトリウム血症の評価と適切な是正が必要 ・は重篤な血液疾患のある患者には投与してはならない

ST合剤(オーストラリア添付文書つづき)

国	文書	効能・効果(対象疾患)	用法・用量	警告・禁忌
オーストラリア 添付文書	リンク			・長期治療中の患者、葉酸欠乏症になりやすい患者(高齢者、慢性アルコール中毒者、関節リウマチ患者など)、吸収不良症候群、栄養不良状態、フェニトイン、プリミドン、バルビツール酸などの抗痙攣薬によるてんかんの治療中は定期的に血算をすることが望まれる ・腎障害のある患者では、血中へのトリメトプリムの蓄積を避けるため、投与量を減らすか、投与回数を減らすことが推奨される ・腹膜透析を受けている患者では、本剤のクリアランスが低下することから投与は推奨されない ・高齢者では重篤な副作用のリスクが高まるため、バクトリムを選択するか検討する必要がある

ST合剤ガイドライン

国	ガイドライン	学会	年	記載内容
日本	血管炎症候群の診療ガイドライン	日本循環器学会 他	2017	・巨細胞性動脈炎患者において発症するPCPに対してはST合剤ST合剤0.5～1 g/日（連日）もしくは2 g/日（週2回）の予防投与を考慮したほうがよい。 ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に伴うPCPの発症予防にはST合剤を適宜使用。
日本	感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン	日本循環器学会 他	2017	・MRSAによる心内膜炎に対し、バンコマイシンとダプトマイシンが国内承認されている。ダプトマイシンによる治療において、ST合剤との併用が有効であるという報告がある（RCTが行われていないため一般的推奨）。人口弁心内膜炎に対しては、トリメトプリムとして5～8 mg/kg/ 日が考えられる。 ・抗 MRSA 薬以外による抗菌薬治療としてST合剤とクリンダマイシンの併用例があるが前治療不成功例を対象に行われており、サルベージ療法としての意味合いが強い。
日本	造血幹細胞移植ガイドラインGVHD	日本造血・免疫細胞療学会	2022	・ニューモシスティス肺炎は慢性GVHD患者にしばしば合併するため免疫抑制剤投与を受けているすべての患者においてST合剤内服、あるいはペンタミジン吸入が行われるべきである。免疫抑制剤中止後の予防投与期間についてはコンセンサスが得られていない。 ・MTX、CSP、ST合剤、抗真菌剤などの移植後必須の薬剤の多くは肝障害をきたす。 ・サイクロスポリンとの併用において、ST合剤は腎毒性発症を増強する。
日本	JAID/JSC 感染症治療ガイドライン —呼吸器感染症—	日本感染症学会 ・日本化学療法学会	2014	・MRSAに対する第二選択薬としてST合剤（SMX 400mg/TMP 80mg）経口投与 1 回 2 錠・1 日 2 回、または点滴静注 1 回 960mg・1 日 2 回 ・PCP治療に対する第一選択薬として、ST合剤を推奨。トリメトプリムとして15～20 mg/kg。HIV患者では21日間、非HIVでは14日間を目安とする。 ・S.maltophiliaによる院内肺炎の標的治療に対して、ST合剤点滴静注あるいは経口 1 回 SMX 25/TMP 5mg/kg・1 日 3～4 回 ・小児の免疫不全症・血液疾患におけるPCP予防医療において、ST合剤を記載 ・その他の免疫不全状態において、細胞性免疫不全の場合は早期からMCFGとST合剤を追加 ・免疫不全症・血液疾患患者に対する標的治療については以下が記載されている。 ✓ S. maltophilia : ST合剤点滴静注あるいは経口 1 回 SMX 25mg/TMP 5mg/kg・1 日 3～4回 ✓ P.jirovecii: ST 合剤点滴静注あるいは経口 1 回 SMX 25mg/TMP 5mg/kg・1 日 3～4 回 ・注意点: 発熱, 発疹, 消化器症状, 肝障害, 腎障害, 血液障害。 - 相互作用: メトトレキサート, スルファドキシム・ピリメタミン, ジアフェニルスルホン, スルホニルアミド系・スルホニルウレア系経口糖尿病用剤, ワルファリン, フェニトイン, シクロスポリン, ジドブシン, ジゴキシン, 三環系 抗うつ薬, ラミブジン。 - 禁忌: 新生児, 低出生体重児, 妊婦, G-6-PD 欠乏症の患者。 - 減量を考慮: 腎機能障害の患者

ST合剤(ガイドライン)

ガイドライン	効能・効果, 用法・用量	禁忌または非推奨	付記
女性における急性単純性膀胱炎および腎盂腎炎の治療に関する国際診療ガイドライン・2010 Update (IDSA & ESCMID)	妊娠していない閉経前の女性における急性単純性膀胱炎患者の経験的治療の第一選択薬として以下から選択 ニトロフラントイン: 100 mg bid x5days ST合剤: 800mg/160mg bid x 3days Fosfomycin trometamol 3g single dose Pivmecillinam 400 mg bid x 5 days	左記4剤は発熱、わき腹の痛み等の腎盂腎炎が疑われる患者には非推奨	・ST合剤は女性の急性単純性膀胱炎患者のニトロフラントイン、ciprofloxacin、fosfomycinと同等の奏効率を示した。 ・ST合剤の耐性率が20%を超えない、もしくは感受性があることが分かっている場合は適切な治療法(A1) ・急性腎盂腎炎の病原体の感受性が判明している場合は、ST合剤(160/800mg bid、14日間)経口投与が適切である(A-I)。感受性が不明な場合にST合剤を使用する場合は、セフトリアキソン1g(B-II)またはアミノグリコシドの24時間投与などの長時間作用型の非経口抗菌薬の初回静脈内投与が推奨される(B-III)。
女性における再発性単純尿路感染症ガイドライン (AUA/CUA/SUFU)	- 女性における上記のIDSAガイドラインの中でニトロフラントイン、ST合剤、Fosfomycinを第一選択薬として使ってよい - 妊娠していない女性の症候性UTIの再発に対しては、地域のアンチバイオグラムを元に第一選択の抗菌薬(ニトロフラントイン、ST合剤、フォスフォマイシン)治療を開始して良い。用量は上記と同一。投与期間は6-12ヶ月		ST合剤には胃腸障害および皮膚の発疹の副作用ありと記載

各国のST合剤添付文書における使用制限の記載の比較

国	使用制限の記載箇所	記載内容
日本	警告	血液障害、ショック等の重篤な副作用が起こることがあるので、他剤が無効又は使用できない場合にのみ投与を考慮すること。
アメリカ	効能・効果	・合併症のない尿路感染症の初期エピソードには、併用ではなく、単一の有効な抗菌剤で治療することを推奨。 ・急性中耳炎：小児における肺炎球菌またはインフルエンザ菌の感受性株によるもの。医師の判断で本剤の使用が他剤より有用と判断された場合のみ使用。予防および長期の適応はない。
イギリス	効能・効果	・ニューモシスティス・ジロベシ肺炎（PJP）の治療および予防、トキソプラズマ症の治療及び予防、ノカルジア症（nocardiosis）の治療では使用制限はなし ・以下の感染症は、本剤に対する感受性の細菌学的証拠があり、本剤の抗生物質の併用が単一の抗生物質よりも優先される正当な理由がある場合、治療することができる 合併症のない急性尿路感染症、急性中耳炎、慢性気管支炎の急性増悪
ドイツ		特殊な患者背景以外では使用制限の記載はない
フランス	警告	・トリメトプリムとスルファメトキサゾールの併用による治療の有益性、特に軽度の感染症における有益性は、この抗生物質のリスクプロファイルおよび疫学データに関する情報と比較検討されなければならない。実際、重篤な事象が発生する可能性は、予想される治療上の利益と関連するリスクと比較検討されなければならない。 ・特に尿路感染症や耳鼻咽喉科感染症の治療においては、この抗生物質の使用を制限する可能性のある治療ガイドラインを考慮する必要がある
カナダ	特別な警告と注意事項	・医師の判断により、治療の利益が起こりうるリスクを上回る場合にのみ使用されるべきであり、単一の有効な抗菌剤の使用を考慮する必要があります
オーストラリア		特殊な患者背景以外では使用制限の記載はない

公知申請の要望書作成における課題整理

- ナフシリン

- 米国において承認されており、国内では未承認。すでに「感受性のあるペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症」に対象とした開発要望書が提出されている
- 検討会議で「医療上の必要性に係る基準」への妥当性がありと判断され、開発意思の申し出があった企業があったが詳細は不明
- 海外ガイドラインの情報などから、最大投与量の増量、小児への適応追加などの追加要望の可能性が示唆された

- ニトロフラントイン

- 調査した6カ国(米、英、仏、独、加、豪)において承認されているが、日本では未承認薬である
- 必要性について更なる調査を実施する

- ST合剤

- 日本における現行の添付文書から「他剤が無効又は使用できない場合のみ投与を考慮すること」の文言の妥当性につき検討が必要
- 最終スライドに示したように、ST合剤の使用を制限する内容が幾つかの国の添付文書に記載されている
- カナダでは、「医師の判断により、治療の利益が起こりうるリスクを上回る場合にのみ使用されるべきであり、単一の有効な抗菌剤の使用を考慮する必要がある」という記載があり、日本の現行の添付文書と同等に使用制限をしている。
- すでに国内に使用実績があることから有害事象の調査が必要と考えられる

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究
(22HA1004)

分担研究報告書

抗微生物薬を温存するための予防・診断・治療評価に関する研究

研究分担者	大曲 貴夫	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	センター長
研究協力者	石岡 春彦	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	主任研究員
研究協力者	大野 茜	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	主任研究員
研究協力者	松永展明	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	臨床疫学室長

耐性菌の抑制に有効な抗微生物薬の代替療法、ワクチン等の予防法、診断方法等について内外の知見を収集し、本邦への適合性と導入方法を評価し、抗菌薬温存につながる薬剤耐性菌抑制のための方法を提示した。WHO ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT をまとめるとともに、翻訳して周知した。重要病原体（CRAB/CRAP/CRE）に対応する抗菌薬は、承認薬でわずか 1 種類、開発中の抗菌薬でも数種類程度であった。重要病原体に対するパイプラインは革新的候補を欠いていた。また、外来治療に適した経口薬や小児用抗菌薬は全体に不足していた。

A. 研究目的

抗微生物薬の代替療法を整理し、本邦への適合性と導入方法を先駆的に評価検討し、多角的な薬剤耐性菌対策体制を構築する必要がある。耐性菌の抑制に有効な抗微生物薬の代替療法、ワクチン等の予防法、診断方法等について内外の知見を収集し、本邦への適合性と導入方法を評価し、抗菌薬温存につながる薬剤耐性菌抑制のための方法を提示する。

B. 研究方法

薬剤耐性を生まない予防・診断・治療評価について、海外の報告書を検索し、解釈と方針をまとめる。

C. 研究結果

抗微生物薬の開発状況をまとめた報告書として、WHO ANTIBACTERIAL AGENTS IN CLINICAL AND PRECLINICAL DEVELOPMENT が該当した。

以下、内容をまとめるとともに、翻訳し、本邦の研究者へ周知を行った。

目的: 一般公開データに基づき、2021 年の臨床・前臨床開発活動の全体像を提供する

対象: WHO 優先病原体、結核、C. difficile の治療薬

除外: ワクチン、消毒薬、外用剤、3 年間開発無更新など

カテゴリーごとの結果

1. 承認済の抗菌薬 (2017 年 7 月 1 日以降)
12 種類
2. 臨床パイプライン (従来型抗菌薬) 45 種類
3. 臨床パイプライン (非従来型抗菌薬*)
32 種類
4. 前臨床抗菌薬パイプライン 217 種類

*非従来型抗菌薬: 抗体・ファージ・マイクロバイオーム・免疫調節剤・その他

D. 考察

重要病原体 (CRAB/CRAP/CRE) に対応する抗菌薬は、承認薬でわずか 1 種類、開発中の抗菌薬でも数種類程度であった。薬剤のほとんどは β -ラ

クタムと BLI の組み合わせであり、MBL をターゲットとする薬剤はほとんどなかった。

以上より重要病原体に対するパイプラインは革新的候補を欠いていた。また、外来治療に適した経口薬や小児用抗菌薬は全体に不足していた。

E. 結論

報告書のリストを参考に、本邦でモニターを優先すべき薬剤の基準を検討し、情報を収集する

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

臨床および前臨床開発中の抗菌薬 (2021 年) :

概要および解析



AMR

Clinical Reference Center

臨床および前臨床開発中の抗菌薬 (2021 年) :

概要および解析

©National Center for Global Health and Medline 2023

この翻訳版は世界保健機関（WHO）が作成したものではない。WHO はこの翻訳の内容や正確性について責任を負わない。オリジナルの英語版「2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis」。ジュネーブ：世界保健機関；2022 年。ライセンス：CC BY-NC-SA 3.0 IGO を法的拘束力のある原本とする。

この翻訳版は、CC BY-NC-SA 3.0 の下で利用可能である。

この報告書は、2022 年に世界保健機構（World Health Organization : WHO）が発行した「2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis」を日本語に翻訳したものです。

翻訳と発行は、国立国際医療研究センター（National Center for Global Health and Medicine: NCGM）が WHO の許可を得て行いました。日本語版の品質と忠実な翻訳に対する責任は NCGM にあります。

翻訳は NCGM に設置された AMR 臨床リファレンスセンター（AMR Clinical Reference Center: AMRCRC）が担当し、有識者による十分な監訳を行ったうえで、原文の内容が損なわれていないことを確認しています。

問い合わせ先：amr-crc@hosp.ncgm.go.jp ホームページ：https://amrcrc.ncgm.go.jp

原本の英語版と日本語版の間に矛盾が生じている場合は、英語版を正しいものとしてください。

臨床および前臨床開発中の抗菌薬（2021 年）：概要および解析© National Center for Global Health and Medline 2023

目次

謝辞	vii
略語および頭字語	viii
要約	x
1. はじめに	1
2. 2017年7月1日以降に販売承認を取得した薬剤	4
3. 臨床開発中の薬剤	9
3.1. WHO 優先度が高い病原体に対して開発中の抗菌薬	9
3.1.1. ペニシリン結合タンパク質阻害剤-β-ラクタム	12
3.1.2. タンパク質合成阻害剤-テトラサイクリン系薬	16
3.1.3. タンパク質合成阻害剤-アミノグリコシド系薬	17
3.1.4. タンパク質合成阻害剤-オキサゾリジノン	17
3.1.5. タンパク質合成阻害剤-マクロライド系薬およびケトライド系薬	17
3.1.6. トポイソメラーゼ阻害剤-さまざまなクラス	18
3.1.7. FabI 阻害剤-ピリド・エナミド	19
3.1.8. FtsZ 阻害剤	19
3.1.9. 抗微生物薬のハイブリッド	20
3.1.10. 細胞膜-ポリミキシン	20
3.1.11. 未発表の化合物	20
3.1.12. 選択基準を満たしていない、開発中の注目すべき化合物	21
3.2. TB の治療薬として開発中の薬剤	21
3.3. CDI の治療薬として開発中の薬剤	24
3.4.1. 抗体	28
3.4.2. バクテリオファージおよびファージ由来の酵素	29
3.4.3. マイクロバイオーム調節剤	30
3.4.4. 免疫調節剤	32
3.4.5. その他	32
3.5. 活発に開発していない薬剤または最近の情報がない薬剤	33
4. 前臨床開発中の薬剤	36

4.1. 地理的分布	36
4.2. 前臨床開発中の薬剤の分類	38
4.3. 前臨床パイプラインに含まれる薬剤の抗菌スペクトル	40
4.4. 前臨床データの考察	41
5. 考察	43
5.1. 新薬は主として既存クラスの誘導体であり、CRAB および CRPA を標的とするものは少ない。	43
5.2. 優先病原体に対する「従来型」臨床パイプラインは、依然として不十分である。	43
5.3. グラム陰性細菌種についてのイノベーションは依然として困難	44
5.4. 非従来型アプローチの多様性	45
5.5. 活気があるものの変動性が大きい前臨床パイプライン	45
5.6. 見通し	45
5.7. 現在の臨床研究開発状況に存在するギャップと制約	46
6. 方法	48
6.1. 臨床パイプライン分析	48
6.1.1. 適用範囲および組み入れ／除外基準	48
6.1.2. 検索戦略	49
6.1.3. 優先病原体とイノベーション基準に基づく活動評価	50
6.2. 前臨床パイプラインのレビュー	51
6.2.1 適用範囲および組み入れ／除外基準	51
6.2.2. データ収集	51
6.3. 方法上の考慮事項	52
6.3.1. データ品質の変動性	52
6.3.2. 限界	52
参考文献	54
付録 1. 諮問グループメンバーの利益関係の宣言	63
付録 2. 第 3 相抗菌薬の背景情報	65

表 1.	2017 年 7 月 1 日～2021 年 11 月 1 日に販売承認を取得した抗菌薬	6
表 2.	WHO 優先度が高い病原体に対して開発中の抗菌薬	9
表 3.	一般的な β -ラクタマーゼに対する β -ラクタムおよび β -ラクタム/BLI 配合剤の期待される活性	13
表 4.	臨床開発中の β -ラクタマーゼにおける TB 性および非結核性マイコバクテリアの治療を目的とした抗菌薬	22
表 5.	CDI 治療薬として臨床開発中の従来型の抗菌薬	24
表 6.	臨床開発中の非従来型の抗菌薬	26
表 7.	現在開発中でない薬剤	34
表 8.	抗菌薬カテゴリー別の前臨床プログラムの分布	38
表 9.	MoA 別および前臨床開発段階別のプログラム分布	39
表 10.	WHO による病原体の優先度別に示す種特異的プログラムで申告された微生物学的活性の分布	40
表 11.	製品の種別別および WHO 優先病原体別に示す種特異的プログラムの分布	41
表 12.	従来型および非従来型抗菌薬の構造と開発目標	48
図 1.	臨床開発段階別の従来型と非従来型の抗菌薬（第 1～3 相および NDA）	xii
図 2.	意図した標的別の臨床開発中の従来型と非従来型の抗菌薬（第 1～3 相および NDA）	xii
図 3.	2019 年～2021 年の分析で把握された前臨床パイプラインプロジェクトを担う 121 の機関の地理的分布	36
図 4.	前臨床パイプラインプロジェクトを担うグループの種別分類	37
図 5.	前臨床パイプラインプロジェクトを担う企業の株式公開状況別および規模別の分類	37
図 6.	3 年間で前臨床開発段階別のプログラム分類	39
図 7.	WHO 優先病原体を標的とした臨床パイプラインに含まれる抗生物質の概要	43
図 8.	臨床パイプラインに含まれる非従来型抗菌薬の概要	45
図 9.	従来型医薬品の開発段階。本報告書に含めた前臨床相は赤字で示す	51

謝辞

この著作物は、Peter Beyer（WHO 抗微生物薬耐性部門長）および Haileye sus Getahun（WHO 抗微生物薬耐性部長）の監督下、Valeria Gigante（チームリーダー、WHO 抗微生物薬耐性部門）が Mark Butler、Richard Alm、Pilar Garcia-Vello（WHO コンサルタント）および Hatim Sati（WHO 技術責任者、抗微生物薬耐性部門）の支援を受けて作成した。

2021 年 11 月 29 日と 30 日にオンライン会合で、本報告書に記載の抗菌薬について議論と評価を行っていただいた抗菌薬治療の研究開発（R&D）に関する諮問グループの方に感謝の意を表する。諮問グループは以下で構成された：

- Cesar Arias は、米国ヒューストンにあるテキサス大学健康科学センターの教授であり、コロンビアのエルボスケ大学、微生物ゲノミクス国際センター分子遺伝学・抗微生物薬耐性ユニットの創設者および科学顧問である。
- Lloyd Czaplewski は、英国（グレートブリテンおよび北アイルランド連合王国）の Chemical Biology Ventures の取締役である。
- Prabhavathi Fernandes は、スイスにあるグローバル抗微生物薬研究開発パートナーシップ（GARDP）の科学諮問委員会委員長であり、米国で独立コンサルタントもしている。
- François Franceschi は、スイスにある GARDP の財産評価および開発のプロジェクトリーダーである（オブザーバー）。
- Stephan Harbarth は、スイスにあるジュネーブ大学病院、WHO 協力センターの感染症・感染対策プログラム部門の正教授である。
- Lesley Ogilvie は、ドイツにある Global AMR R&D Hub の上席科学プログラムオフィサーである（オブザーバー）。
- Roman Kozlov は、ロシア連邦にあるスモレンスク州立医科大学の学長である。
- Christian Lienhardt は、フランスにある持続可能な開発に関する研究所とモンペリエ大学の研究所長である。
- Norio Ohmagari は、日本の国立国際医療研究センター、国際感染症センターのセンター長である。
- Mical Paul は、イスラエルにある Rambam Health Care Campus の感染症研究所の所長である。
- John H. Rex は、米国テキサス州ヒューストンにある AMR Solutions の編集長であり、マクガバン医科大学の医学部非常勤教授である。
- Mike Sharland は、WHO 抗微生物薬ワーキンググループの EML/EMLc（WHO 必須医薬品リスト／WHO 小児用必須医薬品リスト）の座長であり英国ロンドンにあるセントジョージズ大学の教授である（オブザーバー）。
- Lynn Silver は、米国にある LL Silver Consulting のオーナーである。
- Melvin Spigelman は、米国にある Global Alliance for TB Drug Development（TB アライアンス）の社長兼最高経営責任者である（オブザーバー）。
- Guy Thwaites は、ベトナムにあるオックスフォード大学臨床研究ユニットの長である。

また、ロシア連邦と日本からそれぞれ前臨床データを提供してくださった Roman Kozlov および Norio Ohmagari、ならびに WHO の前臨床データコールに参加していただいた個々の企業と BEAM Alliance（CARB-X）および Novo Holdings REPAIR Impact Fund にも感謝の意を表する。

本パイプライン解析の今後の版に関するフィードバックと追加情報を歓迎する。コメントがあれば、antibacterialpipeline@who.int までメールしてください。

資金援助

本報告書の資金提供は、オーストリア政府、ドイツ政府および GARDP のご好意により行われた。

略語および頭字語

ABC	<i>Acinetobacter baumannii</i> -calcoaceticus 複合体	CYP	シトクロム P450
ABSSSI	急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症	DBO	ジアザビシクロオクタン
Abx MCP	抗微生物大環状ペプチド	DOI	利益の申告
AMR	抗微生物薬耐性	DprE1	デカプレニルホスホリル-β-D-リボース 2-エピメラーゼ
AP	急性腎盂腎炎	EIND	緊急用治験薬
AWaRe	Access、Watch、Reserve（WHO 分類）	EMA	欧州医薬品庁
BARDA	バイオメディカル先端研究開発局	EML	WHO 必須医薬品リスト
bid	<i>bis in die</i> または 1 日 2 回	EMLc	WHO 小児用必須医薬品リスト
BLI	β-ラクタマーゼ阻害剤	EOT	投与終了
BPaL	ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド	ESBL	基質拡張型 β-ラクタマーゼ
BSI	血流感染	FabI	エノイル・アシル担体タンパク質還元酵素
CABP	市中感染細菌性肺炎	FimH	1 型フィングリン D-マンノース特異的アドヘシン
CAP	市中感染性肺炎	FtsZ	フィラメント温度感受性 Z
CDAD	クロストリディオイデス・ディフィシルに関連する下痢	GARDP	グローバル抗微生物薬研究開発パートナーシップ
CDI	クロストリディオイデス・ディフィシル感染	GIT	消化管
CDSCO	インド政府の中央医薬品標準管理組織	G-ve	グラム陰性
CF	嚢胞性線維症	G+ve	グラム陽性
CHAI	クリントン・ヘルス・アクセス・イニシアチブ	G7	先進 7 カ国財務相・中央銀行総裁会議
cIAI	複雑性腹腔内感染症	GyrA	DNA ジャイレースサブユニット A
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	GyrB	DNA ジャイレースサブユニット B
CRAB	カルバペネム耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i> （アシネトバクター）	HABP	院内感染細菌性肺炎
CRABC	カルバペネム耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i> 複合体	HAP	院内感染性肺炎
CRE	カルバペネム耐性 <i>Enterobacterales</i> （腸内細菌目細菌）	IAI	腹腔内感染
CRISPR	クラスターを形成し規則的に間隔が空いている短い回文配列の繰り返し	ICTRP	国際臨床試験登録プラットフォーム
CRPA	カルバペネム耐性 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> （緑膿菌）	IgG	免疫グロブリン G
cSSTI	複雑性皮膚・軟部組織感染症	IgM	免疫グロブリン M
CTA	治験申請	IM	筋肉内
cUTI	複雑性尿路感染症	IMI	イミペネム加水分解性 β-ラクタマーゼ
		IMP	イミペネムに対する活性型 β-ラクタマーゼ
		IND	治験薬
		iv	静脈内

KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> （クレブシエラ菌性肺炎）カルバペネマーゼ	Rhu-pGSN	rhu-血漿ゲルソリン
LeuRS	ロイシル tRNA シンテターゼ	rRNA	リボソーム RNA
m-MITT	微生物学的修正 intent-to-treat	SBL	セリン-β-ラクタマーゼ
m-MITTR	微生物学的修正 intent-to-treat 耐性	spp	<i>species pluralis</i> または複数種
m-MITTS	微生物学的修正 intent-to-treat 感受性	T3SS	III 型分泌系
MAA	販売承認申請	TB	結核
MBL	メタロ-β-ラクタマーゼ	TBP	テビペネム
MDR	多剤耐性	TBP-PI	テビペネムピボキシル
MDR/RR-TB TB	多剤耐性またはリファンピシン耐性	TEAE	治療下で発現した有害作用
MIC	最小発育阻止濃度	<i>tet</i>	テトラサイクリン耐性コード遺伝子
MoA	作用機序	TOC	治療の評価
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	tRNA	トランスファーRNA（転移 RNA）
NAAT	核酸増幅検査	US FDA	米国食品医薬品局
NDA	新薬承認申請	UTI	尿路感染
NDM	ニューデリーメタロ-β-ラクタマーゼ	uUTI	単純性尿路感染
NIAID	米国国立アレルギー・感染症研究所	VABP	人工呼吸器関連細菌性肺炎
OmpA	外膜ポリン A	VAP	人工呼吸器関連肺炎
OPP	WHO 優先病原体リストに記載されている他の優先病原体（優先度が「高い」および「中程度」）	VIM	ヴェローナインテグロンでコードされたメタロ-β-ラクタマーゼ
ORR	全奏効率	VRE	バンコマイシン耐性腸球菌
OUCRU	オックスフォード大学臨床ユニット	WHO	世界保健機関
OXA	オキサシリナーゼ	XDR	広範囲の薬剤耐性
PBP	ペニシリン結合タンパク質		
PDMA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構（日本）		
PK/PD	薬物動態／薬力学		
PO	<i>per os</i> または経口投与		
qid	<i>quater in die</i> または 1 日 4 回		
R&D	研究開発		
RCT	ランダム化対照試験		

要約

本報告書では、前臨床（3年目の年次レビュー）および臨床（5年目の年次レビュー）開発における抗菌薬の解析を示す。今回の解析は、世界中で開発されている従来型（直接作用型小分子）および非従来型の抗菌薬を対象としている。現在のパイプラインではWHOの優先細菌病原体（1）、*Mycobacterium tuberculosis*（結核菌）および*Clostridioides difficile*（クロストリディオイデス・ディフィシル）が引き起こす感染症にどの程度対応しているかを評価する。また、本報告書では、従来型の薬剤が事前に規定された一連のイノベーション基準、すなわち既知の交差耐性、新規標的、作用機序（MoA）および／またはクラスの欠如を満たすかどうかについても評価する。

臨床パイプラインに関する重要な事実：

- 現在の臨床抗菌薬パイプラインには、1種類以上の新規治療薬を含む 77 種類の抗微生物薬および／または配合剤が含まれている。これらのうち、45 剤は従来型の抗菌薬であり、32 剤は従来型ではない。さらに、NDA（新薬承認申請）/MAA（販売承認申請）段階にはさらに 3 種類の抗微生物薬がある。
- 従来型の 45 種類の抗微生物薬のうち、27 剤（60%）は WHO の優先病原体に対して活性を示し、13 剤（28%）は *M. tuberculosis* に対して、5 剤（11%）は *C. difficile* に対してのみ活性を示すことが報告されている。
- 開発中の 27 種類の抗微生物薬を、WHO 優先病原体を用いて解析したところ、以下の結果が得られた。
 - 6 剤が WHO イノベーション基準の 1 項目以上を満たしている。
 - これらの 6 種類の「革新的化合物」うち、「重要」カテゴリー（すなわち、CRAB、CRPA、CRE）の多剤耐性（MDR）グラム陰性菌の 1 種以上に対して活性を示すのは 2 剤のみである。また、40%超（13/27）が β-ラクタム阻害剤と β-ラクタマーゼ阻害剤（BLI）の配合剤であり、メタロ-β-ラクタマーゼ（MBL）産生細菌に対する活性に大きな隔たりがある。
- 従来型の 45 種類の抗菌薬うち、7 種類の新規製剤が前回の報告以降に臨床パイプラインに入っている。また、6 剤は中止になったか、またはこれらに関する情報が最近得られていない（3.5 項を参照）。
- 非従来型の 32 種類の抗菌薬の解析では、以下のことが示されている。
 - これらの抗菌薬のうち 6 剤は抗体、9 剤はバクテリオファージまたはファージ由来の酵素、10 剤はマイクロバイーム調節剤、1 剤は免疫調節剤、および 6 剤はそのその他の薬剤に分類される。
- 新たに承認された抗菌薬の解析では、以下のことが示されている。
 - 2017 年 7 月 1 日以降、12 種類の新規抗微生物薬が米国食品医薬品局（US FDA）もしくは欧州医薬品庁（EMA）またはその両方により承認されている。
 - 一部の例外を除き、新たに承認されたすべての薬剤は、既存の治療を上回る臨床的有益性が限定的である。
 - 新たに承認された抗微生物薬の 80%超（10/12）は、耐性機序の解明された既存の抗微生物薬クラスに属する。
 - 前回の報告以降、ESBL や AmpC などさまざまな β-ラクタマーゼを有する分離株など重要なグラム陰性菌 3 株すべてに対して有効な 1 種の新規抗菌薬セフィデロコルが承認された。
- 全体として、臨床パイプラインおよび最近承認された抗菌薬は、抗微生物薬耐性（AMR）の出現および拡散の増加という課題に取り組むには不十分である（2）。

前臨床パイプラインに関する重要な事実

- 前臨床段階にある 217 種類の抗菌薬／プログラムを開発している営利団体と非営利団体が 121 ある。
- 前臨床パイプラインの年次解析では、1 年後からもう 1 年後までに開発プログラムの 1/3 が中止されていることが示されている。
- WHO の重要な病原体に対する前臨床パイプラインでは、多くの薬剤が複数の病原体に対して活性を示す。全体で *Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）に対しては 69 剤（31.8%）が活性を示し、*Acinetobacter baumannii*（アシネトバクター）に対しては 50 剤（23%）が活性を示す。さらに、薬剤の約 28% が主要な *Enterobacterales*（腸内細菌目細菌）を標的とする。
- 製剤開発者は合計 95 剤（43.8%）を種特異的として分類している。このうち、44 剤が WHO の重要なグラム陰性菌を標的とする。21 剤は *P. aeruginosa* を標的とし、8 剤は *A. baumannii* を標的とし、および 15 剤は *Enterobacterales* を標的とする。さらに、種特異的な 19 剤が *Staphylococcus aureus*（黄色ブドウ球菌）、20 剤が *M. tuberculosis* を標的とする。
- 前臨床パイプラインには、直接作用型小分子が 90 剤（41.5%）、抗微生物ペプチドが 33 剤（15.2%）、ならびにバクテリオファージが 28 剤（12.9%）、抗体が 8 剤（3.7%）および免疫調節化合物が 7 剤（3.2%）などの非従来型の製剤が 92 剤（42.4%）含まれている（表 8）。
- 単剤として合計 152 種類の薬剤（70%）が開発中であったが、他の薬剤との併用では 39 種類の化合物（18%）が開発中であった。26 のプログラム（12%）では、この情報は提供されなかった。
- 前臨床開発における薬剤の MoA によると、56 剤（25.8%）は細胞膜に直接作用し、37 剤（17.1%）は細胞壁合成を標的とし、24 剤（11.1%）は病原性因子を標的とし、18 剤（8.3%）はタンパク質合成を標的とし、10 剤（4.6%）は免疫調節を介して作用する。
- 前臨床開発研究プロジェクトの大部分（50.4%）は欧州地域で行われ、次いでアメリカ地域（主に米国とカナダ）が 37.2%、西太平洋地域が 9.3%、東南アジア地域が 4.1% である。
- 前臨床パイプラインは引き続き企業が優位に立っている（ $n = 103$; 85.1%）。これらの営利団体のうち最も多い（ $n = 84$; 81.6%）のは個人所有の企業であり、全企業のうちかなりの割合が従業員 50 人未満である。

最近の販売承認

2017 年から 2021 年 11 月 1 日（この著作物のカットオフ日）までに、12 種類の新規抗菌薬が承認された（表 1）。

イノベーション

抗菌薬の評価は、4 つの WHO イノベーション基準、すなわち新規化学物質クラス、新規標的、新規 MoA、および既知の交差耐性がないことに照らして行う。最近承認された抗菌薬のイノベーションは限定的である。新たに承認された薬剤のほとんどは、既存のクラスの誘導体であり、2 種類の化合物（レファムリン、およびメロペネムとの併用でのバボルバクタム）のみが、新規化学物質クラスを表す 1 つのイノベーション基準を満たしている。交差耐性がないことを評価する場合、3 種類の化合物（バボルバクタムとメロペネムの配合剤、レファムリン、およびセフィデロコル）に関連する確定的データは得られていない。

WHO 優先病原体リストに対する評価

新たに承認された製剤が世界の公衆衛生上の優先課題にどの程度対応しているかを評価したところ、カルバペネム耐性 *A. baumannii*（CRAB）、*P. aeruginosa*（CRPA）、およびいくらかのカルバペネム耐性 *Enterobacterales*（CRE）を標的とする薬剤は 1 種類のみであり、CRE を標的とする薬剤は 5 種類、WHO 優先病原体リストで優先度が「高い」または「中程度」の他の優先病原体（OPP）を標的とする薬剤は 7 種類であることが明らかになった。耐性 *M. tuberculosis* の治療については、広範囲の薬剤耐性結核（XDR-TB）および薬剤不耐性または薬剤不応性の多剤耐性結核（MDR-TB）の治療に対し、他の 2 種類の抗菌薬（ベダキリンおよびリネゾリド）との併用で 1 剤のプレトマニドが承認された。重要な病原体（CRAB、CRPA、CRE）を標的とする薬剤が 1 剤しかないため、これらの病原体に起因する感染症を治療する新規製剤が必要となる緊急性が高まる。この緊急性は、使用に伴って耐性が生じる可能性があること、また有効な新規薬剤を保存してその耐用寿命を確保する必要があることを考えると顕著である。

臨床開発中の従来型の抗菌薬パイプライン

2021 年 11 月 1 日の時点で、WHO 優先病原体である *M. tuberculosis* および *C. difficile* を標的とする新規治療物質を有する 45 種類の抗微生物薬が、臨床開発の異なる相にあった（第 1～3 相）（図 1）。新規治療物質は、新規物質、新規化学物質、新規生物学的物質および／または新規分子物質を有するあらゆる抗微生物薬と定義される（3）。

臨床開発中の 45 種類の抗微生物薬のうち、27 剤は WHO 細菌優先病原体を標的とする（図 2）。これらのうち 50% 超（ $n = 17$ ）は、重要なグラム陰性病原菌に対して活性を示しており、7 剤は CRAB を、5 剤は CRPA を、11 剤は CRE を標的とする。

特定された 45 種類の抗微生物薬のうち 13 剤は TB の治療薬として、5 剤は *C. difficile* 感染症（CDI）の治療薬として開発中である。

図 1. 臨床開発段階別の従来型と非従来型の抗菌薬（第 1～3 相および NDA）

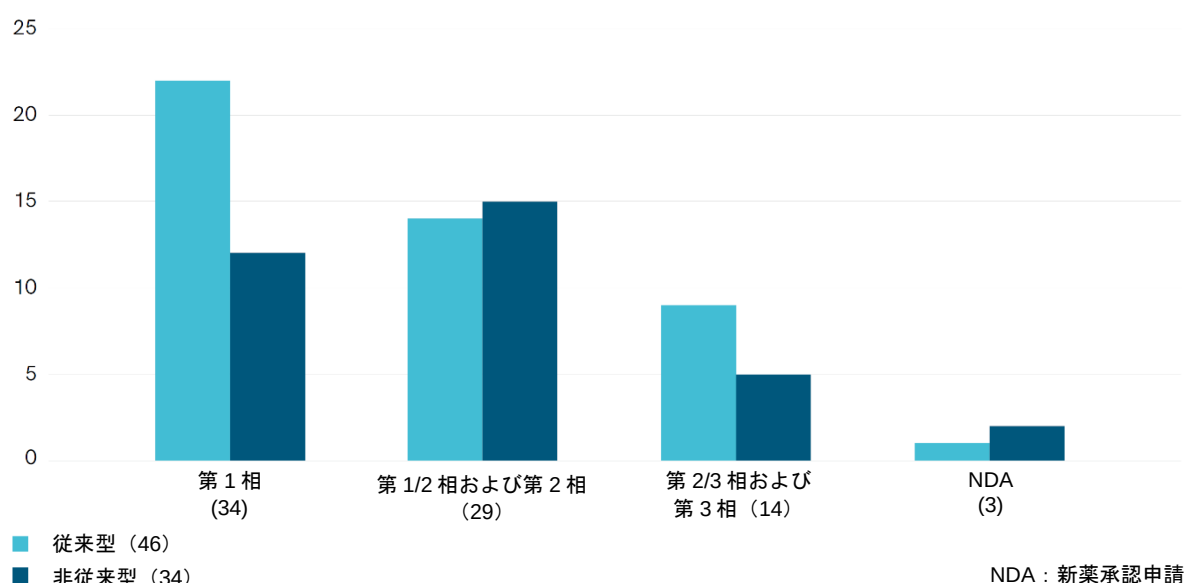
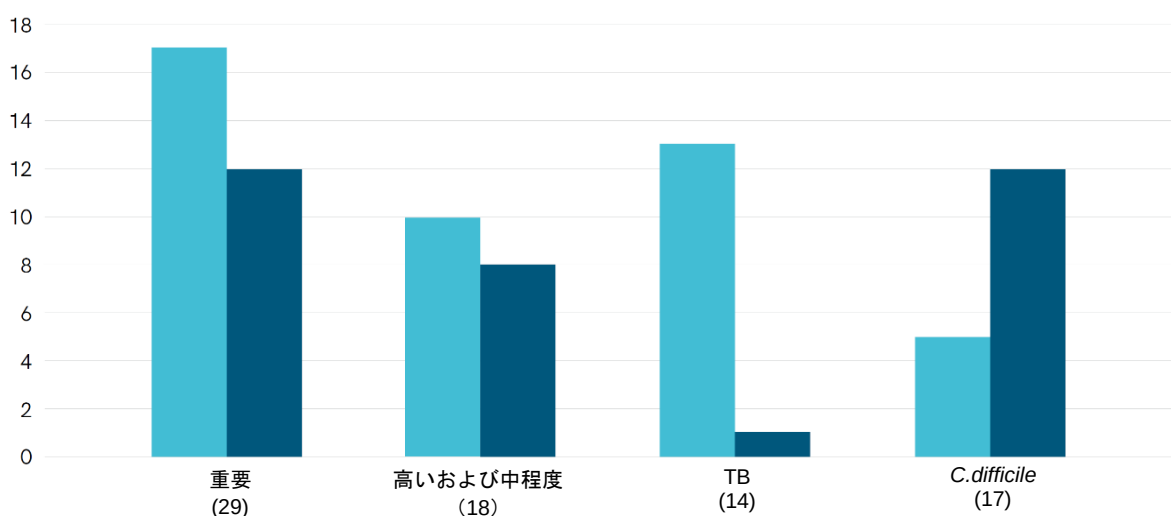


図 2. 意図した標的別の臨床開発中の従来型と非従来型の抗菌薬（第 1～3 相および NDA）



一部の抗菌薬は一部の病原体に対して活性を示し、他の抗菌薬は試験対象の WHO BPPL に対する活性を確認していないため、総数は 80 剤ではない可能性がある。

NDA : 新薬承認申請
BPPL : Bacterial Priority Pathogen List 優先細菌病原体リスト

イノベーション

WHO 優先病原体に対して開発中の従来型の 27 種類の抗微生物薬のうち、6 剤が WHO イノベーション基準 4 項目のうち 1 項目以上を満たしている。重要なグラム陰性菌の 1 種以上を標的とするのは、2 剤のみ（タニボルバクタムおよび VNRX-7145 とセフトチブテンの併用）である。現在の抗微生物薬パイプラインは、イノベーション基準への反応が不十分なβ-ラクタム/BLI 配合剤が主流であり続けている（ $n = 13$ 、WHO 優先病原体を標的とする抗微生物薬の 50%）。*M. tuberculosis* を対象に開発されている 13 種類の薬剤のうち、6 剤はイノベーション基準「既知の交差耐性がない」を満たしており、7 剤は新規化学物質クラスである。CDI については、パイプラインに含まれる 5 種類の製剤のほかに 4 剤の革新的な薬剤があり、そのうち 2 剤は 4 つのイノベーション基準すべてに対応している。

1 つ以上のイノベーション基準を満たすことは、製剤が既存の抗菌薬耐性機序を克服できる可能性を示すものであり、新規抗菌化合物に対する WHO の評価において極めて重要な要素である。

第 3 相抗菌薬の臨床的有用性の可能性

第 3 相試験の従来型の各抗菌薬の臨床的有用性の可能性を付録 2 に示す。この情報は公表された情報から得られる。その目的は、臨床で使用する可能性に関連した特定の薬の種類の特性、および該当する場合は臨床試験の設計と結果に焦点を当てることである。2020 年の最終報告以降、ナフィスロマイシン（旧 WCK 4873）について臨床有用性の表を追加している。

臨床パイプラインに含まれる非従来型の抗菌薬

臨床パイプラインの解析には、非従来型の抗菌薬が 32 剤含まれた（NDA/MAA 段階にある 2 種類の抗菌薬に加えて）（図 1）。

- 12 剤が重要なグラム陰性菌を標的とする（5 剤が緑膿菌、3 剤が *Escherichia coli*（大腸菌）、および 1 剤が *Campylobacter jejuni*/*E. coli*、3 剤がグラム陽性菌とグラム陰性菌に対して広域スペクトル活性を有する）。
- 8 剤は優先度が高いおよび中程度のグラム陰性菌を標的とする（7 剤が *S. aureus* [黄色ブドウ球菌]、1 剤が *Helicobacter pylori* [ピロリ菌]）。
- 1 種類の薬剤は TB を標的とし、12 種類は *C. difficile* を標的とする。

これらの非従来型のアプローチは多様であり、抗体が 6 剤、バクテリオファージおよびファージ由来の酵素が 9 剤、マイクロバイオーム調節剤が 11 剤、免疫調節剤が 2 剤、ならびに抗病原菌剤を含むその他の薬剤 6 剤などがある。これらの製剤のほとんどは、単剤での治療を意図したものではなく、従来型の薬剤の補完を意図したものである。

前臨床抗菌薬パイプライン

前臨床パイプラインデータベースには、WHO 優先病原体である *M. tuberculosis* および *C. difficile* を標的とする 217 種類の抗菌薬が登録されている。これらのデータは、WHO のデータコールを介して収集され、パブリックドメインで入手できる製剤情報を対象としたデスクレビューにより補完された。このインタラクティブデータベースには、リード最適化から治験申請（CTA）／治験薬（IND）を可能にする試験までの前臨床医薬品候補などがあり、従来型の抗微生物薬、ならびにバイオ医薬品、バクテリオファージなどの非従来型のアプローチに至るまで、世界中の営利団体や非営利団体が開発中の前臨床医薬品候補が含まれている。前臨床パイプラインは動的かつ革新的であり、薬剤耐性菌感染症の予防および治療を目的として世界の多くの地域で開発中の薬剤を扱っている。

現在の臨床研究開発状況に存在するギャップと制約

2021 年の抗菌薬パイプラインのレビューおよび解析の結果、最近承認された抗菌薬、ならびに臨床開発のさまざまな段階にある抗菌薬は、抗微生物薬耐性感染症の出現および拡大に対処するには依然として不十分であると結論付けられた。さらに、このレビューでは以下のことが明らかになった。

- 最近承認された抗菌薬の中で、（CREに加えて）WHO の重要な病原菌である CRAB および CRAP に対して使用することを意図しているのは、1 種類の化合物セフィデロコルのみである。
- 第 1～3 相の 27 製剤のほとんどは、β-ラクタムと BLI 配合剤である。大部分の BLI はクラス A、C およびいくつかの D 酵素を阻害するが、クラス B 酵素（MBL）を阻害するのは 3 剤のみであり、MDR *A. baumannii* および緑膿菌による感染症にはほとんど対応していない。

- 2017 年以降に承認された製剤はわずか 12 剤であり、従来型の研究開発モデルでは相当な時間が必要であること、また全体的に臨床パイプラインの規模が小さいことも反映している。
- WHO が優先病原体として挙げた細菌に対する臨床パイプラインのさまざまな段階にある従来型の製剤は 27 剤ある。しかし、この数値は推定される不具合発生率 (4) または自主的な製剤開発中止を考慮して解釈する必要がある。また、投資や償還計画など販売承認の達成と維持を困難にする障害もいくつかある。
- 第 3 相試験で使用する製剤の大部分は静脈内 (iv) 投与製剤として開発されている。経口製剤として開発されているのは 2 剤のみである。経口抗微生物薬は必要とされており、静脈内投与からのステップダウンや外来での感染治療の選択肢をもたらす可能性がある。長期の静脈内投与に伴う副作用を制限することに加え、優先病原体に対する新規経口抗微生物薬を選択できれば、入院とそれに伴う費用が減り、院内感染リスクが低減し、抗微生物薬治療の最適化が容易になる可能性もある。
- 総じて、新たに承認された薬剤の世界的な利用可能性および承認された製剤の中での小児適応の開発の両方に遅れがある。

編集上の注意：本報告書では、抗菌薬および抗微生物薬という用語を多少互換的に使用する。これに関連して、解析対象の抗微生物薬は細菌を死滅させたり、細菌の増殖を阻止したりする抗微生物薬である。また、本報告では、*Enterobacteriaceae* (腸内細菌科) の代わりに *Enterobacterales* が使用された。同じことが *Clostridioides difficile* (旧名称 *Clostridium difficile*) にも当てはまる。

本報告書に含まれるすべてのデータは、WHO Global Observatory on Health R&D からダウンロードできる。

臨床パイプライン： <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/antibacterial-products-in-clinical-development-for-priority-pathogens>

前臨床パイプライン： <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/who-antibacterial-preclinical-pipeline-review>

1

はじめに

1. はじめに

抗菌薬耐性の出現は、細菌の通常の進化プロセスである。しかし、このプロセスは、ヒトや動物の健康において抗菌薬の広範な使用および誤用に起因して生じる選択的圧力によって増幅される。WHO の Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) (2) の報告では、特に低所得国および中所得国で抗菌薬耐性が増加傾向にあり、死亡率と罹病率が大幅に上昇していることが確認されている (5)。小児や新生児などの脆弱な集団は、これらの国における抗微生物薬耐性感染症に偏って影響され、肺炎や血流感染症 (BSI) は 5 歳未満での小児期死亡の主な原因の 1 つである。敗血症を有する新生児の約 30% は、第 1 選択の抗微生物薬に耐性を示す細菌感染症により死亡する (6)。

このため、新規抗菌薬治療が緊急に必要とされている。この非臨床および臨床抗菌薬開発パイプラインの解析により、政策立案者、臨床医および研究者は、今後 8~10 年間にどの抗菌薬が臨床現場で使用される可能性があるかを評価することができる。パイプラインにはいくつかの革新的な製剤が含まれているが、医薬品開発プロセスに特徴的な高い不具合率のために市場に出てくる可能性が高いのはそのうちのほんの一部である (4)。

2020 年の前版と同様に、本報告書には臨床開発パイプラインにあるモノクローナル抗体、バクテリオファージ、抗微生物ペプチド、抗菌エンハンサーやその他の製剤など、非従来の製剤の包括的な概要が記載されている。WHO の前臨床抗菌薬データベースと併せて、本臨床レビューにより、探求されている代替的な革新的アプローチのモニタリングが可能になる。これらの新規アプローチが公衆衛生に及ぼす可能性のある影響を評価するため、さらなる研究を行う必要がある。

臨床パイプラインを第 3 章に、前臨床パイプラインを第 4 章に示す。また、データベースは WHO Global Observatory on Health R&D からダウンロードできる。

本報告書により、前臨床および臨床パイプラインが中小企業によって推進され続けていることが確認できるが、それらの中小企業は、概して規制当局の承認を得るまでの後期臨床開発の資金を得るために投資家を見つけることに苦労している。この点において、最も革新的かつ有望ないくつかの製剤プロジェクトが必要な資金を受け取るためには、2020 年に開始された AMR Action Fund が極めて重要となる。ファンドは登録までの財務ギャップの橋渡しに役立つ場合があるものの、多くの企業は、製剤サプライチェーンを維持し、必要な登録後試験の資金を調達し、投資家に返済するための十分な収入がない限り、登録後まで生き残ることができない。さらに、ほぼすべての新規抗菌治療薬が WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) 分類の「Reserve」抗微生物薬に分類される可能性が高く、これにより販売数量が制限され、企業が必要な収入を生むことが難しくなっている (7)。抗菌薬の責任ある使用を確実にし、その有効性を維持するために AWaRe 分類の実施は重要であるが、新規および必要な Reserve 抗微生物薬は、登録されたら確実に市場に残るようにさらなる研究を行う必要があり、またそれにより、耐性レベルが上昇したときに利用できるような真に確保しておく必要がある。これには、英国が G7 (7 カ国) 議長国として、抗微生物薬開発を支援するための行動に関する G7 財務大臣の声明などで強調したように、抗菌薬の調達と償還に関する新しい戦略が緊急に必要である。また、同声明では、抗菌薬開発の経済状況を改善するために G7 諸国がこれまでに講じた措置の例の概要も示された (8)。

より多くの国が、理想的には協調的な形で行動し、好ましい市場力学を開発し、抗微生物薬の研究開発とイノベーションの推進に必要な金銭的インセンティブを創出する必要がある。これにより、グローバルコミュニティが、臨床上の有益性を示す革新的な新規製剤の堅牢なパイプラインを持つことが保証される。特に、2020 年の WHO i は SECURE を開発している (9)。SECURE は、WHO、GARDP、国連児童基金 (UNICEF) およびクリントン・ヘルス・アクセス・イニシアチブ (CHAI) が開発しているイニシアチブであり、団体および関心国のグローバルコンソーシアムを構築することで、規制対象となる必須抗微生物薬へのアクセスが協調的に改善されることになる。SECURE の目標は、薬剤耐性感染症に対処するために設計された必須の新規抗微生物薬、および既に広く利用されてはいない、もしくはサプライチェーンの中断が頻繁に発生する以前からある必須抗微生物薬を参加国が利用できるよう提供することである。

結核：研究開発のグローバル優先事項

5つの理由



結核（TB）は、今日の世界における感染症の死因の第1位であり、年間180万人が死亡している。薬剤耐性TBは、今日、世界中で最も多くかつ致死的な風媒性AMR疾患であり、毎年25万人が死亡している。



多剤耐性TB（MDR-TB¹）患者は、費用のかかる、毒性が高い、多くの種類の薬剤による複雑で長期にわたる多剤投与を必要とする。MDR-TBを治療する第2選択薬の数は限られており、世界で治療に成功しているのは52%の患者のみである。



世界中のMDR-TB患者の約50%では、既に第2選択薬耐性により治療レジメンが損なわれている。広範囲の薬剤耐性疾患（XDR-TB²）の治療は、患者3人に1人しか成功しない。



M/XDR-TB患者は治療中に苦痛を受け、永続的な障害が長期化し、経済的困窮、偏見、差別によって悪化する。



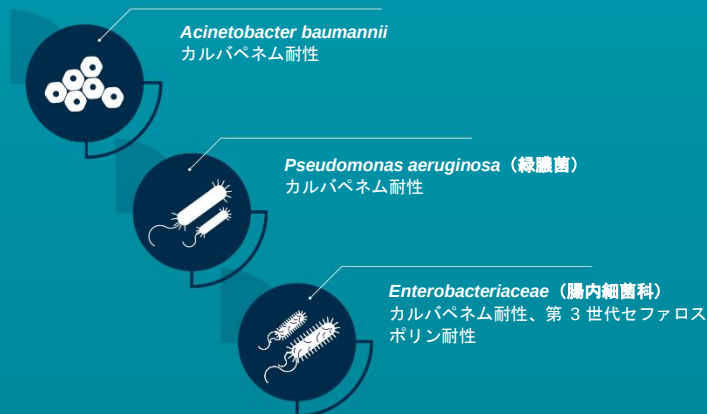
70年以上で市場に参入したのは、MDR-TB治療用の新規抗微生物薬2種のみである。TBは深刻な資金不足の状態にあり、研究開発投資は、2008年以降最低レベルとなっている。

¹ MDR-TB – 多剤耐性結核であり、少なくともイソニアジドとリファンピシンという最も強力な第1選択抗TB薬の2剤には反応しない。

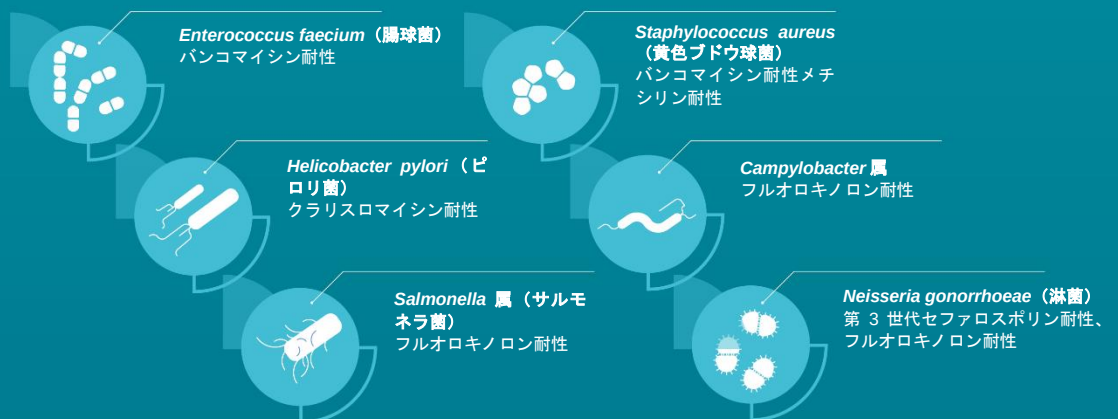
² XDR-TB – 広範囲の薬剤耐性結核であり、MDR-TBに加えてフルオロキノロン系薬および第2選択抗TB注射薬に対する耐性があるものと定義される。

その他の優先病原体

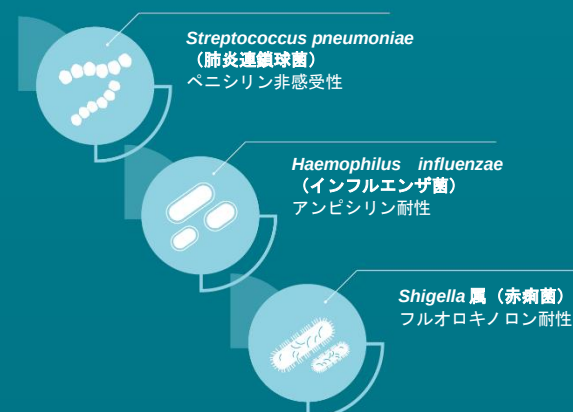
重要な優先度



高い優先度



中優先度



2

2017 年 7 月 1 日以降に
販売承認を取得した薬剤

2. 2017 年 7 月 1 日以降に販売承認を取得した薬剤

2017 年の WHO による臨床抗菌薬パイプラインの初回解析以降、XDR-TB 治療用 1 剤を含む 12 種類の新規抗微生物薬が米国 FDA、EMA のいずれか、またはその両方により販売承認されている。

イノベーション評価

イノベーションの基準は、認可された薬剤によって十分に対処されていない。承認された薬剤のうち、新規化学物質クラスを代表するものは、バボルバクタム（メロペネムとの併用で承認）とレファムリンの 2 剤のみである。最近承認された薬剤は、以下のような既知のクラスの誘導体である。セファロスポリン系セフィデロコル；フルオロキノロン誘導体のデラフロキサシン、ラスクフロキサシンおよびレボナジフロキサシン（プロドラッグであるアラレボナジフロキサシンとして開発された）；テトラサイクリン誘導体のエラバサイクリンおよびオマダサイクリン。

WHO 優先病原体リストに対する評価

活性に関しては、これらの薬剤のほとんどが、古典的症候群を適応として承認されている。例えば、複雑性尿路感染症（cUTI）、複雑性腹腔内感染症（cIAI）、市中感染性肺炎（CAP）および／または急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（ABSSSI）の治療などである。セフィデロコルは、CRE に加えて、重要な CRPA および CRAB の両方に対しても活性を示す唯一の薬剤である。新たに承認された薬剤のうち 5 剤は CRE を標的とし、7 剤は優先度が中程度から高い WHO 優先病原体リストに掲載されている他の優先病原体を標的とする。

製剤の説明

バボルバクタムは、環状ボロン酸塩部分を含む新規 BLI であり、メロペネムと併用すると、*Klebsiella pneumoniae*（クレブシエラ菌肺炎）カルバペネマーゼ（KPC）を産生する CRE に対して活性を示す。バボルバクタムは、セリン-β-ラクタマーゼ（特に KPC）を阻害するのに最適である。バボルバクタムはクラス B の MBL を阻害せず、排出／ポリン変異により *P. aeruginosa* 属または *Acinetobacter* 属に対して活性を増強しない。メロペネムとの配合剤は静脈内投与製剤として開発され、承認された。

レファムリンは、ヒトにおける全身用としての最初のプレウロムチリンである。本剤は、*Streptococcus pneumoniae*（肺炎連鎖球菌）、メチシリン感受性 *S. aureus*（黄色ブドウ球菌）、*Haemophilus influenzae*（インフルエンザ菌）、*Legionella pneumophila*（レジオネラ菌）、*Mycoplasma pneumoniae*（肺炎マイコプラズマ）および *Chlamydia pneumoniae*（肺炎クラミジア）などの感受性菌に起因する CAP の治療薬として米国 FDA により承認された。プレウロムチリンは、動物用医薬品における全身用抗菌薬の確立されたクラスに属し、ヒトの外用製剤として使用されている。米国 FDA が承認した使用法以外では、メチシリン耐性 *S. aureus*（MRSA）、バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium*（VRE）、多剤耐性 *Neisseria gonorrhoeae*（淋菌）および *Mycoplasma genitalium*（性器マイコプラズマ）に対するレファムリンの *in vitro* 活性が認められている。これらの *in vitro* 活性が臨床的有用性につながるかどうかは、まだ明らかにされていない。レファムリンは静脈内注射または経口錠剤として投与できる。

ニトロイミダゾオキサジン系のプレトマニドは、XDR-TB を適応として、また、成人患者における不耐性または不応性 MDR-TB の治療薬として承認されている。本剤は、ベダキリン、プレトマニド、およびリネゾリド（BPaL）レジメンの一部として、ベダキリンおよびリネゾリドと併用して経口投与される。プレトマニドは、14 カ国で 1,100 名を超える患者を対象とした 19 件の臨床試験で検討されている。プレトマニドは、複製性および非複製性（低酸素性）*Mycobacterium tuberculosis*（結核菌）の両方に対して活性がある。作用機序は、複製能のない微生物に対する一酸化窒素（シアン化物と類似）の放出（11）を介した呼吸中毒に加え、ミコール酸合成（イソニアジドと類似）を阻害して細胞壁形成を破壊するというものである。プレトマニドは 2019 年に米国 FDA により承認され、その後 2020 年にはインドで National Tuberculosis Elimination Program（全国結核撲滅プログラム）の条件付きアクセスとして承認され、同年欧州委員会により承認された。

セフィデロコルは、広域スペクトルのシデロフォアセファロスポリン系薬剤であり、グラム陰性菌の外膜を通過し、細胞膜周辺（ペリプラズム）間隙に蓄積することができる。セフィデロコルは、米国 FDA により cUTI および院内感染性肺炎および人工呼吸器関連肺炎（HAP/VAP）の成人患者の治療薬として迅速承認され、欧州委員会により治療選択肢が限られた好気性グラム陰性菌の成人患者の治療薬として承認された。セフィデロコルは、さまざまな分子型のカルバペネマーゼ産生病原菌に対して活性を示す。セフィデロコルは、一部の分子型（例：KPC、OXA-48）に対してのみ活性を示す最近承認された β -ラクタム/BL 阻害剤の配合剤よりも広範な活性を有する。表 3 を参照のこと。また、MDR *Acinetobacter*（アシネトバクター）および *Enterobacterales*（ニューデリーメタロ- β -ラクタマーゼ）[NDM]、ヴェローナインテグロンエンコードメタロ- β -ラクタマーゼ [VIM]、および IMP-カルバペネマーゼ産生 *Enterobacterales*、ならびに *Stenotrophomonas maltophilia* による感染症の治療に使用されることが期待される。セフィデロコルは、グラム陽性菌には活性を示さない。静脈内投与（静脈内点滴）する。

前回の総説以降に承認されたもう 1 つの新規製剤は、MicuRx 社が開発したオキサゾリジノン系コンテゾリドである。中国では、コンテゾリドは MRSA や VRE 感染症などのグラム陽性菌が原因の複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSTI）に対して、国家薬品监督管理局が承認している。

さらに、2 種類のフルオロキノロン誘導体のラスクフロキサシンおよびレボナジフロキサシン／アラレボナジフロキサシンが、それぞれ日本とインドで登録された。ラスクフロキサシンはフルオロキノロン系薬であり、グラム陽性病原菌および気道感染症に対して活性を有する。ラスクフロキサシンは CAP、耳鼻咽喉やその他の気道感染症を適応として承認された。レボナジフロキサシン／アラレボナジフロキサシン（静注および経口プロドラッグ）は、ラスクフロキサシンと類似したスペクトルを有し、皮膚・軟部組織感染症を適応として承認された。

表 1. 2017 年 7 月 1 日～2021 年 11 月 1 日に販売承認を取得した抗菌薬

名称（米国／欧州での商品名）	製造販売業者	承認者（日付）	抗菌薬クラス	投与経路	適応（効能・効果）	WHO EML & AWaRe 分類	優先病原体に期待される活性				イノベーション			
								CRPA	CRE	OPP	NCR	CC	T	MoA
デラフロキサシン (Baxdela/Quofenix)	Melinta Therapeutics (米国) (欧 州、Menarini 社)	US FDA (6/2017 社 ABSSSI 、 10/2019 CAP) EMA (12/2019 社 ABSSSI 、 02/2021 CAP)	フルオロキノロン	静注および経口	ABSSSI、CAP	WHO EML：なし AWaRe：Watch	○	○	○	●	-	-	-	-
パボルバクタム＋メロペナム (Vabomere/Vaborem)	Melinta Therapeutics (米国) (欧 州、Menarini 社)	US FDA (8/2017) 社 EMA (11/2018) (米国) (欧 州、Menarini 社)	β-ラクタム系 BLI ＋β-ラクタム (カル バペネム)	静注	cUTI、 (EU では cUTI、 cIAI、HAP/VAP)	WHO EML：あり AWaRe：Reserve	○	○	● ¹	/	? ²	-	-	-
ブラゾマイシン (Zemdri)	Achaogen 社 (Cipla USA 社／ Qilu Antibiotics 社、中国)	US FDA (8/2018)	アミノグリコシド	静注	cUTI	WHO EML：あり AWaRe：Reserve	○	○	●	/	-	-	-	-
エラバサイクリン (Xerava)	Tetraphase Pharmaceuticals 社 (La Jolla Pharmaceutical Company、 Everest Medicines 社)	US FDA (8/2018) EMA (9/2018)	テトラサイクリン	静注	cIAI	WHO EML：なし AWaRe：Reserve	?	○	●	/	-	-	-	-
オマダサイクリン (Nuzyra)	Paratek 社	US FDA (10/2018)	テトラサイクリン	静注および経口	CAP (静注)、 ABSSSI (静注、経 口)	WHO EML：なし AWaRe：Reserve	○	○	○	●	-	-	-	-
レレバクタム＋イミペネム ／シラスチン (Recarbrio)	Merck Sharp & Dohme 社	US FDA (7/2019 社 cUTI/cIAI、 7/2020 HAP/VAP) EMA (2/2020 G-ve)	O-BLI＋β-ラクタム (カルバペネム) ／分解阻害剤	静注	cUTI、cIAI、HAP/VAP	WHO EML：なし AWaRe：Reserve	○	?	● ¹	/	-	-	-	-
レファムリン (Xenleta)	Nabriva (Sunovion Pharmaceuticals Canada 社)	US FDA (8/2019) EMA (7/2020)	ブレウロムチリン	静注および経口	CAP	WHO EML：未評 価 AWaRe：Reserve	/	/	/	●	?	3	-	-

プレートマニド (Dovprela)	TB アライアンス (Viatris 社)	US FDA (8/2019)	EMA (8/2020)	CDSO (7/2020)	経口	XDR-TB	WHO EML : 未評価 AWaRe : TB 薬剤に対して該当なし
ラスクフロキサシン (Lasvic)	杏林製薬	PDMA (8/2019)	フルオロキノロン	静注および経口	CAP、耳鼻咽喉	● ⁴	- - -
セフィデロコル (Fetroja)	塩野義製薬	US FDA (11/2019)	シデロフォア cUTI、β-ラクタム (セファロスポリン)	静注	cUTI、HAP/VAP、好気性 G-ves	● /	- - -
レボナジフロキサシン (Emrok) ; アラレボナジフロキサシン (Emrok-O)	Wockhardt 社	CDSO (1/2020)	フルオロキノロン	静注および経口	ABSSI	●	- - -
コンテゾリド (Youxitai) ; MicuRx		NMPA (6/2021)	オキサゾリジノン	静注および経口	cSSTI	● /	- - -

病原体活性：●：活性あり、○：活性の可能性がある、/：活性がないまたは不十分、/：抗微生物薬はグラム陽性球菌またはグラム陰性桿菌のいずれかに対してのみ集中開発されるため、活性は評価しない。優先度が極めて高い病原体に対して活性を示さない薬剤については、WHO 優先度が高いおよび中程度の病原体を含む OPP に対する活性を評価した。

イノベーション評価：基準を満たしている、○：確定的でないデータ、-：基準を満たしていない。

ABSSI：急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症、AWaRe：Access、Watch、Reserve 分類、CAP：市中感染性肺炎、CC：新規化学物質クラス、cAI：複雑性腹腔内感染症、CRA：カルバペネム耐性 *A. baumannii*、CRE：カルバペネム耐性 *Enterobacteriales*、CRPA：カルバペネム耐性 *P. aeruginosa*、cSSTI：複雑性皮膚・軟部組織感染症、cUTI：複雑性尿路感染症、CDSO：インド政府の中央医薬品標準管理組織、EMA：欧州医薬品庁、EML：WHO 必須医薬品リスト、G-：グラム陰性、HAP：院内感染性肺炎、iv：静脈内、KPC：K. pneumoniae カルバペネマーゼ、MDR：多剤耐性、MoA：新規作用機序、N/A：該当なし、NCR：他のクラスの抗微生物薬に対する交差耐性なし、NMPA：中国国家薬品监督管理局、OPP：その他の優先病原体、PDMA：独立行政法人医薬品医療機器総合機構（日本）、T：新規標的、TB：結核、US FDA：米国食品医薬品局、VAP：人工呼吸器関連肺炎、XDR-TB：広範囲の薬剤耐性 TB。

¹ KPC に対して活性を示すが、MBL 産生 *Enterobacteriales* に対しては活性を示さない。

² 新たな報告では、ポリン OmpK36 レベルを変動させると交差耐性が得られることが示唆されている。

³ 過去に動物で使用され、ヒトに外用的に使用されたこのクラスでは最初の全身用製剤。

⁴ ベダキリンおよびリネゾリドとの併用で XDR-TB または治療不耐性/不応性 MDR-TB の治療薬として承認された。

⁵ EMA は、セフィデロコルを、治療選択肢が限られた好気性グラム陰性菌感染症の成人を対象とする治療薬として承認したが、これは米国 FDA の承認よりも広い範囲である。

3

臨床開発中の薬剤

3. 臨床開発中の薬剤

以下の項では、WHO 優先病原体の *M. tuberculosis* および *C. difficile* に対して活性を有する現在の臨床抗菌薬開発パイプラインについて説明する。以下のように構成されている。

- 3.1～3.3 項では、従来の直接作用型小分子臨床抗菌薬パイプラインの概要および解析を示す。
 - 3.1 WHO 優先病原体を標的とする抗菌薬
 - 3.2 *M. tuberculosis* を標的とする抗菌薬
 - 3.3 *C. difficile* を標的とする抗菌薬
- 3.4 項に、開発中の非従来型の抗菌薬の概要を記載する。
- 3.5 項には、現在開発中ではない薬剤、または最近の情報がない薬剤などを記載する。
- 付録 2 には、計画された、継続中の、または完了したプログラムおよびその微生物学的特徴に基づき、第 3 相従来型の抗菌薬の考えられる臨床的有用性に関する完全な要約を記載する。

3.1. WHO 優先度が高い病原体に対して開発中の抗菌薬

現在、WHO 優先病原体を標的とする 27 種類の抗菌薬が第 1～3 相臨床開発段階にあり、このうち半数 ($n=13$) において極めて重要なグラム陰性菌の 1 種以上に対する活性が確認されている (表 2)。

前回の更新以降、ナフィスロマイシンは第 3 相に入り、スロペネム・エトザドロキシル／プロベネシドについては単純性尿路感染症 (uUTI) に対して新たな第 3 相試験を開始し、CRPA に対するタニボルバクタム (VNRX-5133) + セフェピムの活性に関する追加のエビデンスを記載した。さらに、CRAB 感染第 3 相試験では、デュルロバクタム (ETX-2514) + スルバクタムに対する陽性のトップライン結果が公表された。さらに、7 種類の新規薬剤が第 1 相に入った。これらのうちの 1 剤である XNW4107 は、イミペネムおよびシラスチンとの併用で試験が進行中である。本配合剤は、分解阻害剤を配合した BLI/β-ラクタム (カルバペネム) として開発されており、CRAB、CRPA および CRE に対して活性を示すことが期待されている。β-ラクタムと併用する可能性が高いポロン酸塩系 BLI である QPX7728 + QPX2015 は第 1 相試験に入り、CRE に対する阻害剤として開発中である。また、2 種類の新規ポリミキシン、すなわち MRX-8 と QPX9003 が第 1 相に入り、グラム陰性菌感染症の治療薬として開発中である。公開されていない 1 種類の化合物 RG6006 (Abx MCP、大環状ペプチド) (12) も、*A. baumannii* に対する第 1 相試験段階にある。新たなトポイソメラーゼ阻害剤である BWC0977 も、グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方に対して第 1 相に入った。ARX-1796 は、CRE に対して開発された経口アビバクタムプロドラッグである。これらの新しいエントリーにより、現在第 1 相にある従来型の薬剤の総数は 16 剤になる。

表 2. WHO 優先度が高い病原体に対して開発中の抗菌薬

INN (企業コード)	相	抗菌薬クラス	投与経路	開発者	優先病原体に期待される活性				イノベーション			
					CRAB	CRPA	CRE	OPP1	NCR	CC	T	MoA
ソリスロマイシン (T-4288)	NDA ²	マクロライド	静注および経口	富士フイルム富山化学	/	/	/	●	-	-	-	-
スロペネム；スロペネム・エトザドロキシル／プロベネシド	3 ³	β-ラクタム (ペネム)	静注および経口	Iterum Therapeutics 社	○	○	○ ⁴	/	-	-	-	-
デュルロバクタム (ETX-2514) + スルバクタム	3	DBO-BLI/PBP2 結合剤 + β-ラクタム - 静注 BLI/PBP1,3 結合剤	静注	Entasis Therapeutics 社	●	○	○	/	-	-	-	-

表 2. 続き

INN (企業コード)	相	抗菌薬クラス	投与経路	開発者	優先病原体に期待される活性				イノベーション			
					CRAB	CRPA	CRE	OPP1	NCR	CC	T	MoA
タニボルバクタム (VNRX-5133) + セ フェピム	3	ボロン酸塩系 BLI + β-ラクタム (セファ ロスポリン)	静注	VenatoRx Pharmaceuticals 社/ GARDP	○	●	●	/	?	✓	-	-
エンメタゾバクタム (AAI-101) + セフェ ピム	3	BLI + β-ラクタム (セ ファロスポリン)	静注	Allegra Therapeutics 社	○	○	○ ⁵	/	-	-	-	-
ゾリフロダシン	3	スピロピリミジントリ オン (トポイソメラー ゼ阻害剤)	経口	Entasis Therapeutics 社 / GARDP	/	/	/	●	✓	✓	-	✓
ゲボチダシン	3 ⁶	トリアザアセナフチレ ン (トポイソメラーゼ 阻害剤)	静注および経口	GSK	/	/	/	●	? ⁶	✓	-	✓
ナフィスロマイシン (WCK-4873)	3	マクロライド	経口	Wockhardt 社	/	/	/	●	-	-	-	-
ベナペネム	2/3	β-ラクタム (カルバペ ネム)	静注	Xuanzhu Biopharm 社 ⁷	○	○	○	/	-	-	-	-
アフアピシン (Debio-1450)	2	ピリド・エナミド (Fabi 阻害剤)	静注および経口	Debiopharm 社	/	/	/	●	✓	✓	✓	✓
TNP-2092	2	リファマイシン-キノリ ジノンのハイブリッド	静注および経口	TenNor Therapeutics 社	/	/	/	●	-	-	-	-
TNP-2198	1b/2a	リファマイシン-ニトロ イミダゾール抱合体	経口	TenNor Therapeutics 社	/	/	/	●	-	-	-	-
ジデバクタム + セフ エピム	1 ⁸	DBO-BLI/ PBP2 結合剤 ⁹ + セファ ロスポリン	静注	Wockhardt 社	●	●	●	/	-	-	-	-
OP0595 (ナキュバクタム) + メロペネム	1	DBO-BLI/PBP2 結合剤 ⁹ + β-ラクタム (カル バペネム)	静注	Meiji Seika	○	○ ¹⁰	●	/	-	-	-	-
ETX0282 + セフポド キシムプロキセチル	1	DBO-BLI/PBP2 結合剤 ⁹ + β-ラクタム (セフ アロスポリン)	経口	Entasis Therapeutics 社	○	○	●	/	-	-	-	-
ARX-1796 (経口ア ピバクタムプロドラ ッグ)	1	DBO-BLI + β-ラクタム 系 (未公表)	経口	Arixa Pharmaceuticals 社/ Pfizer 社 ¹¹	○	○	● ¹²	/	-	-	-	-
XNW4107 + イミ ペネム + シラス テン	1	BLI + β-ラクタム (カル バペネム) / 分解阻 害剤	静注	Sinovent 社	?	?	?	?	?	?	?	?
VNRX-7145 + セフチ ブテン	1	ボロン酸塩系 BLI + β-ラクタム (セファ ロスポリン)	経口	VenatoRx Pharmaceuticals 社	○	○	●	/	?	✓	-	-
QPX7728 + QPX2014	1	ボロン酸塩系 BLI + 未 公表	静注	Qpex Biopharma 社	●	●	●	/	?	-	-	-
QPX7728 + QPX2015	1	ボロン酸塩系 BLI + 未 公表の経口 β-ラクタム	経口および静注	Qpex Biopharma 社	○	○	●	/	?	-	-	-

INN（企業コード）	相	抗菌薬クラス	投与経路	開発者	優先病原体に期待される活性				イノベーション			
					CRAB	CRPA	CRE	OPP1	NCR	CC	T	MoA
SPR-206	1	ポリミキシン	静注	Spero Therapeutics 社	●	●	●	/	-	-	-	-
MRX-8	1	ポリミキシン	静注	MicRx	●	●	●	/	-	-	-	-
QPX9003	1	ポリミキシン	静注	Qpex Biopharma 社	?	?	?	?	?	?	?	?
KBP-7072	1	テトラサイクリン	経口	KBP BioSciences 社	●	○	○	●	-	-	-	-
EBL-1003 (アプラマイシン)	1 ¹³	アミノグリコシド	静注	Juvabis 社	●	?	●	/	-	-	-	-
TXA709	1	ジフルオロベンズアミド (FtsZ 阻害剤)	経口および静注	TAXIS Pharmaceuticals 社	○	○	○	●	✓	✓	✓	✓
RG6006 (Abx MCP)	1	大環状ペプチド	静注	Roche 社	? ¹⁴	?	?	?	?	?	?	?
BWC0977	1	トポイソメラーゼ	静注	Bugworks Research 社	?	?	?	?	?	?	?	?

病原体活性：●：活性あり、?：活性の可能性がある、○：活性がないまたは不十分、/：抗微生物薬はグラム陽性球菌またはグラム陰性桿菌のいずれかに対してのみ集中開発されるため、活性は評価しない。優先度が極めて高い病原体に対して活性を示さない薬剤については、WHO 優先度が高いおよび中程度の病原体を含む OPP に対する活性を評価した。

イノベーション評価：✓：基準を満たしている、?：確定的でないデータ、-：基準を満たしていない。

BLI：β-ラクタマーゼ阻害剤、CC：化学物質クラス、CRAB：カルバペネム耐性 *A. baumannii*、CRE：カルバペネム耐性 *Enterobacterales*、CRPA：カルバペネム耐性 *P. aeruginosa*、ESBL：基質拡張型 β-ラクタマーゼ、FabI：エノイル・アシル担体タンパク質還元酵素、DBO：ジアザビシクロオクタン、FtsZ：フィラメント温度感受性 Z、GARDP：グローバル抗微生物薬研究開発パートナーシップ、iv：静脈内、KPC：*K. pneumoniae* カルバペネマーゼ、MOA：新規作用機序、NCR：交差耐性なし、NDA：新薬承認申請、OPP：その他の優先病原体、PBP2：ペニシリン結合タンパク質 2、T：新規標的、uUTI：単純性尿路感染症。

¹ OPP 標的病原体—ソリスロマイシン：*S. pneumoniae*、ナフィスロマイシン：*S. aureus* および *S. pneumoniae*、ゾリフロダシン：*N. gonorrhoeae*、ゲボチダシン：*N. gonorrhoeae* および *E. coli*、TNP-2198：*H. pylori*、アフアビシン／TNP-2092／KBP-7072 および TXA-109：*S. aureus*。

² 日本では 2019 年 4 月に耳鼻咽喉感染症を適応とするソリスロマイシンの NDA が提出された。

³ Iterum 社は、NDA の再提出前に、スロペネム・エトザドロキシルの追加第 3 相 uUTI 試験を実施する予定である。

⁴ カルバペネム耐性 *Enterobacterales* ではなく ESBL 産生セファロスポリン耐性 *Enterobacterales* に対して活性を有する。

⁵ ESBL 産生セファロスポリン耐性 *Enterobacterales* および一部の KPC 産生 CRE に対して活性を有する。

⁶ 付録 2 を参照のこと。

⁷ Xuanzhu Biopharm 社は、Sichuan Pharmaceutical Holdings 社の子会社であるが、完全に独立した知的財産権を有する。

⁸ 2021 年 7 月、cUTI または急性腎盂腎炎を適応とするジデバクタム + セフェピムの第 3 相試験（NCT04979806）が登録された。

⁹ DBO-BLI ジデバクタム、OP0595（ナキュバクタム）および ETX0282 はまた、いくつかの抗菌活性を有し、β-ラクタムエンハンサーとして分類されている。

¹⁰ AmpC-β-ラクタマーゼ産生および KPC 産生 CRPA に対する活性を有する。

¹¹ 元の開発者である Arix Pharmaceuticals 社は、2020 年 10 月に Pfizer 社に買収された。

¹² KPC に対して活性を示すが、MBL 産生 *Enterobacterales* に対しては活性を示さない。

¹³ 過去に動物で抗菌薬治療として使用されたことがある。

¹⁴ RG6006 は *A. baumannii* 感染症の治療薬として開発中である。

3.1.1. ペニシリン結合タンパク質阻害剤-β-ラクタム

β-ラクタムは、ペニシリン結合タンパク質（PBP）と共有結合し、その後ペプチドグリカン合成を破壊することにより、細菌の細胞壁形成を阻害する確立された抗微生物薬群である。このクラスには、ペニシリン系薬、セファロスポリン系薬、カルバペネム系薬およびモノバクタム系薬などがある（13）。

β-ラクタム系抗微生物薬を加水分解する酵素（β-ラクタマーゼ）を産生する細菌が出現したことから、このような薬剤の多くは無効となっている。さらに、広域スペクトルセファロスポリン系薬に耐性をもたらす基質拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）、およびカルバペネム系薬に耐性をもたらすカルバペネマーゼの蔓延が懸念されている（13）。

β-ラクタマーゼには、A、B、C および D として知られる 4 クラスがある（14）。クラス B 酵素は、活性部位に亜鉛イオンを含有する MBL である。この亜鉛イオンは、β-ラクタム部分を加水分解する求核剤として機能する水分子を活性化する。残りの 3 クラス（A、C および D）は、セリン求核剤を使用して β-ラクタムを加水分解するセリン-β-ラクタマーゼである。ESBL は、ほとんどがクラス A に属する。カルバペネマーゼ活性を有する酵素が、クラス A（KPC、IMI および SME）、クラス B の MBL（IMP、NDM、VIM）、およびクラス D（OXA）に認められる（15）。

β-ラクタムの加水分解を回避する主な戦略は、β-ラクタム系抗微生物薬と BLI を組み合わせ、再び β-ラクタム系抗微生物薬に対して細菌が感受性を示すようにすることである。従来型の BLI（クラバン酸、タゾバクタムおよびスルバクタム等）は ESBL を阻害するが、同じクラス A のカルバペネマーゼ系薬は阻害しない。

過去数年間に、すべての β-ラクタマーゼクラスを保有する分離株に対して有効なセファロスポリン系薬剤のセフィデロコルに加えて、カルバペネム系薬またはセファロスポリン系薬との新規 BLI 配合剤がいくつか市販されている（例：セフトロザン + タゾバクタムおよびセフトジジム + アビバクタム、バボルバクタム + メロペネム）（16）。

臨床パイプラインにある BLI の大部分（例：VNRX-7145）は、クラス A、C およびいくつかの D 酵素を阻害するが、クラス B 酵素を阻害するものはほとんどない。表 3 に、2017 年以降に承認され、現在開発中であるカルバペネマーゼなどの最も臨床的に重要な β-ラクタマーゼに対するさまざまな β-ラクタムと β-ラクタム/BLI 配合剤の活性を示す。

4 剤（セフィデロコル、タニボルバクタム + セフェピム、QPX7728 + QPX2014 および QPX7728 + QPX2015）を除き、β-ラクタマーゼ産生を阻害する薬剤、特にクラス B（MBL）については、一般に著明な開発ギャップが存在する。

QPX7728 + QPX2015 は配合剤として開発中である。第 1 相試験によると、QPX7728 は、カルバペネム耐性 *A. baumannii*、KPC 産生 *K. pneumoniae*、および「最新の β-ラクタム系 MIC（最小発育阻止濃度）分布を反映する代表的な *P. aeruginosa* 分離株のパネル」など、β-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌株に対する複数の β-ラクタム系抗微生物薬の効力を回復したと報告された。QPX2015 は構造が未公表の経口 β-ラクタムである。

スルバクタム-デュルロバクタム（SUL-DUR）配合剤については、cUTI または cIAI 患者を対象に幅広い細菌種を対象とした試験から開始するより一般的な方法ではなく、選択された特定の原因菌を選択したため、院内感染細菌性肺炎および人工呼吸器関連細菌性肺炎（HABP/VABP）における *A. baumannii* 感染症の治療を対象とする良好な第 3 相試験（ATTACK、詳細は付録 2 を参照）で評価した。開発者は、2022 年半ばに NDA の提出を予定していると述べている。しかし、SUL-DUR 配合剤が承認されたとしても *A. baumannii* による MDR 感染によって引き起こされる世界的な公衆衛生上の脅威に対処するには、追加の抗 CRAB 薬が緊急に必要とされる。

最後に、パイプラインにある、ETX-2514、ETX-0282、ナキュバクタムおよびジデバクタムなどの一部の BLI は、PBP2 への結合に基づく内因性抗菌活性を有しているため、一部の *Enterobacterales* に相乗的な抗菌活性を示すことがあるが（17）、他の機序により、β-ラクタマーゼを阻害するにもかかわらず、β-ラクタム/BLI 配合剤に対する耐性が獲得されることもある（18–20）。*P. aeruginosa* および、ある程度、*A. baumannii* は外膜の透過性低下、ならびに排出ポンプおよび修飾された PBP の上方制御など、β-ラクタマーゼ産生以外の耐性機序を発達させてきた。このことから、重要な抗菌薬耐性グラム陰性病原菌に対処するための、より革新的な化合物/戦略が必要であることがさらに裏付けられる。

表 3. 一般的な β -ラクタマーゼに対する β -ラクタムおよび β -ラクタム/BLI 配合剤の期待される活性

	CRE				CRAB	CRPA
	A	A	D	B		
	ESBL (CTX-M)	KPC (KPC-2,-3)	OXA (OXA-48)	MBL (NDM)		
(バボルバクタム) + メロペネム	●	●	●	○	○	○
レレバクタム + イミペネム + シラスタチン	●	●	●	○	○	?
セフィデロコル	●	●	●	●	●	●
デュルロバクタム (ETX-2514) + スルバクタム	○	○	○	○	●	○
エンメタゾバクタム (AAI-101) + セフェピム	●	?	○	○	○	○
スロペネム	●	○	○	○	○	○
タニボルバクタム (VNRX-5133) + セフェピム	●	●	●	●	-	●
ベナペネム	○	○	○	○	○	○
ジデバクタム + セフェピム	●	●	●	?	○	?
ARX-1796 (経口アビバクタムプロドラッグ)	●	●	●	○	○	○
ETX0282 + セフポドキシムプロキセチル	●	●	●	○	○	○
OP0595 (ナキュバクタム) + メロペネム	●	●	●	?	○	○
QPX7728 + QPX2014	●	●	●	●	●	●
QPX7728 + QPX2015	●	●	●	●	○	○
XNW4107 + イミペネム + シラスタチン	?	?	?	?	?	?
VNRX-7145 + セフチブテン	●	●	●	○	○	○

病原体活性：●：活性あり、?：活性の可能性がある、○：活性がないまたは不十分または活性が評価されていない。

灰色の影：最近承認された薬剤（2017 年 7 月 1 日以降）。

CRAB：カルバペネム耐性 *A. baumannii*、CRPA：カルバペネム耐性 *P. aeruginosa*、CTX-M：CTX-M 型 β -ラクタマーゼ、ESBL：基質拡張型 β -ラクタマーゼ、KPC：*K. pneumoniae* カルバペネマーゼ、MBL：メタロ- β -ラクタマーゼ、NDM：ニューデリーメタロ- β -ラクタマーゼ、OXA：オキサリナーゼ。

凡例：優先病原体に対して期待される活性：

CRAB	CRPA	CRE	OPP
○	?	●	/

病原体活性：●：活性あり、?：活性の可能性がある、○：活性がないまたは不十分、/：活性が評価されていない。

デュロバクタム + スルバクタム、静注 第3相

- デュロバクタム (ETX-2514) はジアザピシクロオクタン (DBO) 型 BLI を修飾したものである。本剤は「不飽和 DBO」であり、クラス A、C および D の β-ラクタマーゼに対するより幅広い活性を有する DBO サブシリーズとみなすことができる。デュロバクタムも PBP2 に結合し、一部の *Enterobacterales* に対して内因性の活性をもたらすと提唱されている。
- ペニシラン酸スルホン β-ラクタム系のスルバクタムの活性を *A.baumannii* で回復させる (22)。
- 世界的に多様な一連の *A. baumannii* 分離株に対する配合剤の in vitro 試験では、配合剤に対する薬剤耐性が低いことが報告された (23)。
- この配合剤については、薬剤耐性 *A.baumannii* 感染による HAP/VAP 感染症の特定の病原体特異的治療 (狭域スペクトル) を目的として検討が進められている (主に MDR およびカルバペネム耐性 *A. baumannii* calcoaceticus complex [ABC] 分離株)。
- cUTI を対象とする 2 件の第 3 相試験 (NCT03445195) および HAP/VAP を対象とする 1 件の第 3 相試験 (NCT03894046) が完了した。最新の第 3 相試験では、イミペネム／シラスチンを背景治療として、HAP/VAP などの ABC 感染入院患者の治療としての配合剤の有効性および安全性を、コリスチン (優越設計) と比較して検討した。
- 第 3 相 HAP/VAP 試験 (NCT03894046) では、CRAB 微生物学的修正 intent-to-treat (m-MITT) 集団および全試験集団における死亡率解析により、SUL-DUR はコリスチンよりも優れていると結論付けられた。
- 治療の評価 (TOC) では、コリスチンを上回る SUL-DUR の臨床効果の統計的有意差が報告された。また、これらの結果は、配合剤が試験の主要な安全性上の目的を満たしていることも報告した (24)。
- NDA 提出の目標日は 2022 年半ばである。

エンメタゾバクタム + セフェピム、静注 第3相

- エンメタゾバクタム (AAI-101) はタゾバクタム誘導体 (β-ラクタム骨格) であり、セフェピムとの併用で細菌細胞透過性が高まる。
- 本剤は、ESBL 産生セファロスポリン耐性 *Enterobacterales* に対する阻害活性を示す。
- 本剤は、cUTI の経験的なカルバペネム節約型治療として研究されており、ESBL 産生 *Enterobacterales* の発生率が高い風土病環境でのグラム陰性病原菌の治療の経験的選択肢となる可能性がある。
- 19 カ国 115 治験実施医療機関で、1034 例の cUTI (AP を含む) 患者の治療を対象としたエンメタゾバクタム + セフェピムの有効性および安全性をピペラシリン + タゾバクタムと比較検討する第 3 相試験 (EudraCT 2017-004868-35、NCT03687255) が完了している。
- 交差耐性の報告なし。
- 詳細は付録 2 に記載する。

スロペネム、静注／経口 第3相

- 合成ペネム；スロペネム・エトザドロキシル経口プロドラッグ。ESBL 産生菌などの *Enterobacterales* に対して活性を示すが、CRE に対しては活性を示さない。グラム陽性菌の活性はカルバペネム系薬に類似している。
- 安定した患者を対象に、投与期間中の早期に経口へ切り替えることにより、早期退院や入院回避の選択肢を提供することを目的とする。スロペネムには、尿路感染症に多い ESBL 産生菌による感染症の外来治療の選択肢を提供できる可能性がある。
- Enterobacterales* に起因する uUTI (経口)、cUTI および cIAI (静脈内／経口プロドラッグ) の治療薬として静脈内投与製剤と経口製剤を評価する第 3 相試験 (NCT03354598、NCT03357614、NCT03358576) が完了している。
- 既存のカルバペネム系薬との交差耐性が報告されている (21)。

タニボルバクタム + セフェピム、静注 第 3 相 ○ ? ● /	ETX0282 + セフポドキシムブ ロキセチル、経口 第 1 相 ○ ○ ● /
- タニボルバクタム (VNRX-5133) は、CRE およびクラス C の β-ラクタマーゼにおいて、クラス A (ESBL CTX-M、KPC-2、-3)、B (MBL、特に NDM および VIM)、ならびに D (OXA-48) β-ラクタマーゼに対する阻害活性を有するボロン酸塩系の BLI である。IMP に対する活性はない (25)。 - 本剤は、CRE や CRPA などの臨床的に重要なカルバペネム耐性グラム陰性桿菌に起因する cUTI および急性腎盂腎炎 (AP) の広域スペクトル治療薬として試験されている (26-29)。 - cUTI を対象とした第 3 相非劣性試験 (NCT03840148) では、AP を含む成人 cUTI 患者 582 例 (9 カ国 43 治験実施医療機関) を対象として、セフェピム + タニボルバクタムの有効性、安全性、および忍容性をメロペネムと比較するために募集を行っている。 - 詳細は付録 2 に記載する。	- ETX0282 は DBO 型の経口 BLI である。本剤は「不飽和 DBO」であり、PBP2 阻害により <i>Enterobacterales</i> に対していくらかの内因性抗菌活性を有する DBO のサブシリーズとみなすことができる。 - ESBL、OXA-48 および KPC に対して活性を示すが、MBL 産生 <i>Enterobacterales</i> に対しては活性を示さない。 - 第 1 相試験 (NCT03491748) が完了した。
ペナペネム、静注 第 2/3 相 ○ ○ ○ / - 第 2 相試験 (NCT03578588) を完了したカルバペネム系薬。 - 臨床開発は中国のみで実施。 - 他のカルバペネム系薬に耐性を示す分子機構に対する完全な交差耐性。	OP0595 (ナキュバクタム) + メロペネム、静注 第 1 相 ○ ○ ● / - ナキュバクタムは DBO 型 BLI であり、PBP2 阻害による内因性抗菌活性を有する。 - クラス A および C の β-ラクタマーゼ (35, 36) ならびにクラス D (OXA) 酵素の一部を阻害する (37)。 - 併用薬はメロペネムである；一部の MBL 産生菌 (MIC 上昇) など、<i>Enterobacterales</i> のさまざまなパートナーとの相乗的活性がある (38)；カルバペネム耐性 <i>P. aeruginosa</i> ではなく、<i>P. aeruginosa</i> のみに BLI 活性がある；カルバペネム耐性 <i>A. baumannii</i> の取扱いにおいて追加的な有益性は認められなかった (39)。 - メロペネムの第 1 相薬物動態試験 (NCT03174795) は完了している。
ARX-1796、経口 第 1 相 ○ ○ ● / - アビバクタムの経口プロドラッグ - 併用薬不明；KPC、クラス C 酵素および OXA-48 に対して活性を示すが、MBL 産生菌に対しては活性を示さない。 - 第 1 相試験 (NCT03931876) が登録されているが、募集はまだ行っていない。	QPX7728 + QPX2014、経口 ／静注 第 1 相 ● ● ● / - QPX7728 はボロン酸塩系 BLI であり、<i>A. baumannii</i>、<i>P. aeruginosa</i> および <i>Enterobacterales</i> のクラス A、B、C および D のセリン-および MBL を阻害する (40-42)。 - 未公表の β-ラクタム (QPX2014) を併用する第 1 相試験 (NCT04380207) が登録され、現在募集を行っている。 注：治験実施の予想時期は、COVID-19 (新型コロナウイルス感染症) のパンデミックが進行中であるため、変更される可能性がある。

QPX7728 + QPX2015、経口／静注	第 1 相
● ● ● /	
- QPX7728（上記の説明、最初の項目を参照）（40-43）。 - 未公表のβ-ラクタム（QPX2015）を併用する第1相試験（NCT04380207）が登録され、現在募集を行っている。	
XNW4107 + イミペネム + シラス タチン、静注	第 1 相
/ / / ?	
- XNW4107 は、イミペネムおよびシラスタチンとの併用で開発中の BLI である。シラスタチンは腎臓のデヒドロペプチダーゼ阻害剤であり、イミペネムの分解防止に使用する。XNW4107 配合剤は cUTI と HABP/VABP の両方を適応として開発する予定である（44）。 2021 年 3 月に開始した第 1 相試験（NCT04802863）が継続中である。	
VNRX-7145 + セフチブテン、経口	第 1 相
○ ○ ● /	
- クラス A、C および D（OXA-48）β-ラクタマーゼに対する活性を有する経口ボロン酸塩系 BLI である；非感受 <i>Enterobacterales</i> の約 90% ではセフチブテンの感受性を回復させる。 - MBL 生産菌に対しては活性がない。 - 第 1 相試験（NCT04243863）で募集を行っている。	
ジデバクタム + セフェピム、静注	第 1 相
● ● ● /	
- ジデバクタムは、PBP2 阻害と β-ラクタマーゼ阻害により、<i>P. aeruginosa</i>、<i>A. baumannii</i>、および一部の <i>Enterobacterales</i> に対して活性を有する DBO 型 BLI である（30-32）。 - この配合剤は <i>Enterobacterales</i>（ESBL 産生菌など）および KPC に対して相乗的活性を示すが、MBL 産生菌では MIC を上昇させた（33, 34）。 - 第 1 相試験（NCT02532140、NCT02942810、NCT02707107）が完了している。	
注：治験実施の予想時期は、COVID-19 パンデミックが進行中であるため、変更される可能性がある。	

3.1.2. タンパク質合成阻害剤- テトラサイクリン系薬

テトラサイクリン系薬は、1948 年に発見された広域スペクトルの静菌性抗微生物薬であり、グラム陽性菌とグラム陰性菌に対して活性を有する。テトラサイクリン系薬は、30S リボソームサブユニットの A 部位に結合し、アミノアシルトランスファー RNA（tRNA）の結合を阻害して、ポリペプチドの合成を防止する（45）。テトラサイクリンの発見後、化学修飾により多数の半合成テトラサイクリン、その後完全合成テトラサイクリン系薬の開発が可能となり、出現する MDR 細菌に対する活性が改善されている（46）。導入後、1,000 以上のテトラサイクリン耐性遺伝子が報告されている。本剤は、排出ポンプ、リボソーム保護タンパク質、テトラサイクリン耐性コード遺伝子（*tet*）、モザイク遺伝子、およびリボソームタンパク質の突然変異などの可動遺伝要素を伴うことが多い。

2005 年、半合成非経口のグリシルサイクリン系チゲサイクリンが承認された。本剤は特定のクラス特異的耐性機序を克服する。2018 年、米国 FDA はエラバサイクリン（合成フルオロサイクリン）およびオマダサイクリン（ミノサイクリンの半合成アミノメチルサイクリン類似体）の静注および経口製剤の両方を承認した。

現在、第 1 相試験中の半合成テトラサイクリンは 1 種類のみである。

KBP-7072、経口	第 1 相
● ○ ○ ●	
- グラム陽性（47）呼吸器病原体に最適化されたアミノメチルサイクリン、ならびに <i>A. baumannii</i>（48）、<i>E. coli</i> および <i>K. pneumoniae</i> に対する in vitro 活性。 - 最近の研究によると、KBP-7072 は後天性テトラサイクリン遺伝子の存在による影響をほとんど受けないことが明らかになった（49）。 - KBP-7072 は、テトラサイクリン感受性および耐性について類似した MIC 値を示した。<i>S. aureus</i> 株をチゲサイクリンおよびオマダサイクリンと比較した。 - 第 1 相臨床試験は 3 件報告されており、2015 年に完了した試験（NCT02454361）が 1 件、2016 年に完了した試験（NCT02654626）が 1 件、および 2020 年 10 月に完了した試験（NCT04532957）が 1 件である。	

3.1.3. タンパク質合成阻害剤– アミノグリコシド系薬

アミノグリコシド系薬は殺菌性であり、*Pseudomonas*、*Acinetobacter*、および *Enterobacter* 属などのグラム陰性菌に対して活性がある。本剤はタンパク質合成を阻害し、静脈内または筋肉内（IM）経路で投与する。ゲンタマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシンおよびアミカシンなどの一般的に使用されるアミノグリコシド系薬は、世界的に異なる耐性率を示す。最も一般的な耐性機序は、アミノグリコシド修飾酵素の産生であり、より最近では、NDM を産生する *Enterobacterales* でよく見られる細菌リボソーム修飾酵素（16S rRNA メチラーゼ）の産生である（50）。最近承認されたアミノグリコシド系のプラズマイシンは、ほとんどのアミノグリコシド修飾酵素に対処するよう最適化された。

EBL-1003、静注	第 1 相
? – ? /	
1980 年、EBL-1003（アブラマイシン）は動物の経口治療薬として認可された。 1986 年に初めて確認された耐性（51）、AAC（3）-IV により説明される耐性、AAC（3）-IV による 1-アミノ基のアセチル化による耐性（52）がある。 - 第 1 相試験（NCT04105205）は完了している。	

3.1.4. タンパク質合成阻害剤– オキサゾリジノン

オキサゾリジノン系薬は、50S リボソームサブユニットのペプチジルトランスフェラーゼ中心に結合し、流入 tRNA を妨げることによりタンパク質合成を阻害する（53）。2000 年から臨床で使用されている。リネゾリドはこのクラスで最初に承認された薬剤であり、その後 2014 年にテジゾリドが承認された。骨格を修飾することにより、クラス特異的な耐性機序に対処する場合がある。また、一部のオキサゾリジノン系薬は、*C. difficile* および *M. tuberculosis* 感染症を適応として開発されている。

コンテゾリド、静注／ 経口コンテゾリドアセ フォサミル

新薬承認申請 (NDA)

/// ●

- MRSA、バンコマイシン耐性 *E. faecium*、およびペニシリン耐性 *S. pneumoniae* に対する活性がある。
- 公表された情報はほとんどなく、リネゾリドで期待される差異については不明である（54）。
- 2020 年 12 月に中国で NDA が提出され、2015 年 9 月には米国で ABSSSI 患者を対象としたコンテゾリドアセフォサミルの第 2 相試験（NCT02269319）が完了した。

3.1.5. タンパク質合成阻害剤– マクロライド系薬 およびケトライド系薬

マクロライド系薬は、50S リボソームサブユニットのペプチジルトランスフェラーゼ中心（新生ペプチド出口トンネル）と結合することにより、タンパク質合成（55）を阻害する（56）。本剤は静菌性であり、多くのグラム陽性菌に対して活性を示し、グラム陰性菌に対しては限定的な活性を示す。最初の天然産物の第 2 世代半合成誘導体には、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシンなどがある（57）。ケトライド系薬はマクロライド系薬のサブクラスであり、環状カルバメートが追加され、クラジノース糖がケトンに置換されている特徴を有するエリスロマイシン誘導体である。ケトライド系薬は、マクロライド系薬よりも 23S rRNA のドメイン II および V に高い親和性を持ち、エリスロマイシンの主要な耐性機序（誘導性のメチル化および排出ポンプ媒介性の耐性による標的部位の修飾）に対して活性を保持している（58）。

ソリスロマイシン、静注／経口	NDA
/ / / ●	
• In vitro での活性はテリスロマイシンと類似しているが、ソリスロマイシンの結合部位は 3 つであるのに対し、テリスロマイシンの結合部位は 2 つである (57, 59, 60)。 • 富士フイルム富山化学は、日本でソリスロマイシンの開発権を取得し、2019 年 4 月に耳鼻咽喉感染症の治療薬として日本で NDA を提出した。 • NDA が提出されたが、肝毒性発現の可能性が十分に明らかにされていなかったため、米国 FDA により却下された。この NDA は、CAP に関する 2 件の第 3 相試験 (NCT01756339、NCT01968733) および淋疾の治療に関する 1 件の第 3 相試験 (NCT02210325) に基づいている。 • テリスロマイシンとの交差耐性はあまり認められない；肺炎球菌または A 群連鎖球菌ではマクロライド系薬との交差耐性は認められなかったが、ブドウ球菌では交差耐性が報告されている。	
ナフィスロマイシン、経口	第 3 相
/ / / ●	
• 定型および非定型典型呼吸器病原体に起因する成人の市中感染細菌性肺炎 (CABP) の治療薬として開発／最適化されている経口ラクトン・ケトライド系薬 (マクロライド誘導体) である。 • 2001 年に初めて承認されたケトライド系テリスロマイシンに類似している in vitro 活性がある (61)。 • マクロライドおよびケトライド耐性の一部の肺炎球菌に対して活性を示す。 • 安全性および肝毒性発現の有無は不明である。 • 第 2 相試験 (NCT02903836) は完了している。 • 現在、ナフィスロマイシンはインドでの第 3 相試験で評価が行われている。この試験は、インドの臨床試験レジストリに登録されている (登録番号：CTRI/2019/11/021964)。 • 詳細は付録 2 に記載する。	

3.1.6. トポイソメラーゼ阻害剤– さまざまなクラス

トポイソメラーゼ阻害薬にはキノロン系薬があり、これは 1960 年代に発見された合成殺菌性抗微生物薬である。現在使用されている薬剤はフルオロキノロン系薬である。本剤は 2 つの必須の IIA 型トポイソメラーゼを標的とする：DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ静注。フルオロキノロンは、ジャイレースサブユニット GyrA およびトポイソメラーゼ静注のサブユニット ParC に優先的に結合する (62)。現在開発中の 2 種類の新規の細菌トポイソメラーゼ II 阻害剤 (ゾリフロダシンおよびゲボチダシン) は、フルオロキノロン系薬とは異なる (ただし重複している可能性がある) 結合部位を有する新規の化学構造を有する (63, 64)。これらの新規薬剤はグラム陽性病原菌、気道感染症の原因菌および *N. gonorrhoeae* (淋菌) を標的とする。

ゾリフロダシン、経口	第 3 相
/ / / ●	
• <i>N. gonorrhoeae</i> およびグラム陽性球菌に対して活性を有する新規の細菌トポイソメラーゼ II 阻害剤 (スピロピリミジントリオン骨格) であり、単回経口投与製剤の単純性淋疾を対象として臨床開発中。 • GyrB では、フルオロキノロン (GyrA) とは異なる DNA ジャイレース結合部位を利用する (65)。 • フルオロキノロン耐性株に起因する感染症の治療に有効な可能性がある単純性淋疾 (<i>N. gonorrhoeae</i>) の治療についての研究が行われている (66)。 • 現在、単純性淋疾の治療を目的とした第 3 相試験 (NCT03959527) で募集を行っている：4 カ国 (オランダ、南アフリカ、タイ、米国) における単純性淋疾の成人患者 1092 例の治療を対象とした、ゾリフロダシンの単回経口投与をセフトリアキソン + アジスロマイシンの単回併用投与と比較する多施設共同、非盲検、非ランダム化非劣性試験。 • 初期の所見では、フルオロキノロン系薬 (またはその他のトポイソメラーゼ阻害剤) との交差耐性は示されていない (67, 68)。 • 詳細は付録 2 に記載する。	

ゲボチダシン、静注／経口**第 3 相**

/ / / ●

- 新規の細菌トポイソメラーゼ II 阻害薬（トリアザセナフチレン骨格）は、細菌 DNA ジャイレースの GyrA サブユニットおよび細菌トポイソメラーゼ静注の ParC サブユニット上の固有の部位で相互作用することにより、細菌の DNA 複製を選択的に阻害する。
- 単純性泌尿生殖器淋疾および uUTI の治療を目的として開発中である（69）。
- また、ABSSSI において調査中である（70）。
- 吸収性が低いため高用量の経口投与（GIT 吸収性が低いため、経口投与量の 53% が糞便中に排泄される）。第 2a 相試験の参加者の 95%（ $n = 21/22$ ）で、主に下痢の有害な副作用が報告された。
- 現在、uUTI（NCT04020341）および単純性淋疾感染症（NCT04010539）の治療を目的として、第 3 相試験で募集を行っている。
- フルオロキノロン系薬とのいくつかの交差耐性が報告されている（71）。
- 詳細は付録 2 に記載する。

BWC0977、静注／経口**第 1 相**

? ? ? ?

- トポイソメラーゼ阻害剤（未公表の構造）は、グラム陰性菌などの MDR 感染症の治療を目的として、静注および経口ステップダウン療法として開発中である。
- 静脈内投与を評価するため、第 1 相試験（NCT05088421）が最近開始された。

3.1.7. FabI 阻害剤 – ピリド・エナミド

FabI（NADH 依存性エノイル・アシル担体タンパク質還元酵素、*fabI* によりコードされる）は、多くの細菌における脂肪酸合成の延長の最終段階に不可欠な酵素である。したがって、これは医薬品開発にとって魅力的な標的である。FabI 阻害剤は 1950 年代以降知られており、TB 治療に使われるイソニアジド（FabI を阻害することに加え、イソニアジドはエノイル・アシル担体タンパク質還元酵素である InhA 酵素も阻害する）、および非特異的な殺生物剤と低結合の FabI 阻害剤トリクロサンが代表的なものである。これらの薬剤は結合特性が異なる（72）。ブドウ球菌に選択圧をかけることで交差耐性が生じるかどうかは不明である

（73, 74）。現在、1 種類の FabI 阻害剤が臨床開発中である（第 2 相）。

アフアピシン、静注／経口**第 2 相**

/ / / ●

- アフアピシン（Debio-1450）は、静注および経口製剤（プロドラッグ）として *S. aureus* 感染症を対象に開発された新規のブドウ球菌特異的クラスの抗微生物薬である（75）。
- 細菌の脂肪酸生合成における重要な酵素である FabI を阻害する（76）。
- In vitro での活性はリファンピシンと同等であり、耐性パターンとは無関係に、細胞外および細胞内の *S. aureus* に対して活性を示す。細菌負荷の緩やかな低減（77）。高レベルの耐性が現れるリスクは、標的に対する高い親和性によって相殺されることがある（74, 78, 79）。
- 黄色ブドウ球菌 ABSSSI の第 2 相試験（NCT02426918）は完了しており、骨または関節感染症を対象とした第 2 相試験（NCT03723551）が登録されている。

3.1.8. FtsZ 阻害剤

フィラメント温度感受性 Z（FtsZ）は、ほとんどの細菌に保存されている重要な細胞分裂タンパク質である。FtsZ は中間細胞で集合し、動的な膜結合環構造体を形成する。次にこの構造体が他の分裂タンパク質を Z リングに動員して divisome が形成される。FtsZ を阻害すると、細胞分裂が遮断されるため、FtsZ は魅力的な抗菌標的である（80, 81）。現在、1 種類の FtsZ 阻害剤が臨床開発中である（第 1 相）。

TXA709、静注／経口**第 1 相**

○ ○ ○ ●

- 経口で生物学的に利用可能なメチルベンズアミド系抗微生物薬 TXA709 とその活性代謝物 TXA-707 標的 FtsZ の *S. aureus* に対する試験が行われている（82）。
- 第 1 相試験は登録されていない。

3.1.9. 抗微生物薬のハイブリッド

この数十年間で抗微生物薬のハイブリッドが研究されており、2 作用薬剤を生成するためにさまざまな機能性部分に抱合された抗微生物薬に重点が置かれている。主にグラム陽性菌に対する 3 種類の抱合体が臨床開発中である。

TNP-2092、静注／経口	第 2 相
	/ / / ?
- リファマイシンとその類似体に対する耐性を低下させるように設計されたリファマイシン-キノリジノンのハイブリッド (83, 84)。 - リファマイシンに匹敵する活性；<i>H. pylori</i> iv 型などの消化管病原体、および <i>S. aureus</i> などの人工関節感染症に対する経口製剤の臨床開発 (83)。 - ABSSSI 治療を目的とする第 2 相試験 (NCT03964493) が完了した。	

TNP-2198、経口	第 1b/2a 相
	/ / / ●
- 嫌気性菌、<i>C. difficile</i>、<i>H. pylori</i> および細菌性腸症に対して活性を有するリファマイシン-ニトロイミダゾールのハイブリッド。 - 中国では第 1 相試験 (CTR20190734) が登録されている。	

3.1.10. 細胞膜－ポリミキシン

ポリミキシンは、細胞膜のリン脂質構造を破壊して細胞透過性を高めるよう作用するカチオン性ポリペプチドである。本剤は、より新規のグラム陰性菌抗微生物薬に比べて副作用（腎毒性および神経毒性）が十分に立証されているにもかかわらず、XDR グラム陰性菌に対する最終手段となる抗微生物薬として復活したものである (85)。コリスチンおよびポリミキシン B の使用が増加しているが、使用の増加に伴って耐性も出現している。新規ポリミキシン誘導体である SPR-206 は初期の臨床開発段階にあるが、抗微生物薬質増強剤 SPR-741 は中止されている。

SPR-206、静注	第 1 相
	● ● ● /
- ポリミキシン類似体 (86)。 - 低 MIC 値がコリスチン耐性株における有用な活性につながるかどうか、および患者の臨床管理において腎毒性がどのような役割を果たすかについては、依然として不明である。 - 第 1 相試験 (NCT03792308) が完了している。	

MRX-8、静注	第 1 相
	● ● ● /
<i>A. baumannii</i>、<i>P. aeruginosa</i> および <i>E. coli</i> などのグラム陰性菌感染症の治療薬として開発中のポリミキシン誘導体（未公表の構造）(87)。 - 好中球減少症マウスの大腿および肺の感染モデルにおいて、<i>P. aeruginosa</i>、<i>K. pneumoniae</i> および <i>A. baumannii</i> に対する <i>in vivo</i> 活性が報告されている。 - 第 1 相試験 (NCT04649541) は継続中である。	

QPX9003、静注	第 1 相
	? ? ? ?
- オーストラリアのモナシュ大学からライセンスを供与された合成ポリミキシン誘導体（未公表の構造）の開発が、バイオメディカル先端研究開発局 (BARDA) と共同で進められている。 - WHO 優先病原体 <i>P. aeruginosa</i> および <i>A. baumannii</i> による薬剤耐性感染症の治療を目的として開発中である。 2021 年 6 月に第 1 相試験 (NCT04808414) が開始された。	

3.1.11. 未発表の化合物

RG6006、未公表	第 1 相
	? ? ? ?
RG6006 (Abx MCP または抗微生物大環状ペプチド) は <i>A. baumannii</i> 感染症の治療薬として開発中であり、現在第 1 相試験 (Roche 社バイプライン) が進行中であるが、それ以上の情報は公表されていない。	

3.1.12. 選択基準を満たしていない、開発中の注目すべき化合物

この解析は主に新規抗菌薬治療に重点が置かれている。本解析には、目的を改めて変更する、薬剤学的に最適化する（例：新規の製剤、投与経路）、または新規適応症について検討する既承認化合物は含まれていない。

しかし、既存薬剤の併用など既存薬剤の改善、ならびに新規の小児用製剤または経口製剤は、臨床的有用性が高い場合がある。そのため、この新たな項では、選択基準を満たさないが、解析により注目に値すると特定された開発プロジェクトの一部を説明する。

- **アズトレオナム + アビバクタム**。アズトレオナム（モノバクタム型-β-ラクタム）とアビバクタム（DBO型BLI阻害剤）配合剤（ATM-AVI）が、BSI、cUTI、cIAI、HAPおよびVAPを対象として、MBL産生グラム陰性菌による重篤な感染症を治療することを目的に、2件の第3相試験（NCT03580044、NCT03329092）で評価中である（88–90）。アズトレオナムとアビバクタムは、それぞれ1986年と2015年に米国FDAにより初めて承認された。
- **BV100**。BV100はリファブチンの静脈内投与製剤であり、3件の第1相試験（NCT04636983、NCT05086107、NCT05087069）でCRAB感染症の治療を目的として開発中である（91、92）。リファブチンは半合成リファマイシンであり、進行HIV感染症患者の播種性 *Mycobacterium avium* complex 症の予防を目的とした経口製剤として1992年に米国FDAにより初めて承認された。
- **テビペネムピボキシルヒドロブロミド（臭化水素酸塩）（TBP-PI-HBr）**。テビペネムピボキシル（TBP-PI）は2009年に日本で承認され、耳鼻咽喉感染症、中耳炎および細菌性肺炎の治療に使用されている。有効成分は、テビペネム（TBP）であり、経口バイオアベイラビリティを60%とするために経口プロドラッグとして修飾（エステル化）されている。

2020年5月に完了した第3相試験（NCT03788967）では、cUTIまたはAPの成人入院患者の治療において、TBP-PIは静脈内投与のエルタペネムと比較して非劣性であることが示された。TBP-PIは、*Enterobacterales* に対してESBL産生等の活性、ならびにキノロン耐性グラム陰性病原菌および一部のグラム陽性菌に対して他のカルバペネム系薬に類似した活性も有する。本剤は、ESBL産生セファロsporin耐性 *Enterobacterales* に対して活性を示すが、カルバペネム耐性 *Enterobacterales* に対しては活性を示さない。本剤は *A. baumannii* および *P. aeruginosa* に対しては活性を示さない。既存のカルバペネム系薬との交差耐性が期待される。

TBP-PI-HBrの経口製剤は、安定した患者を対象に、投与期間中の早期に静脈内投与から経口へ切り替えることにより、早期退院または外来治療の選択肢を提供できる可能性がある。

3.2. TBの治療薬として開発中の薬剤

ほとんどのヒトTBは、*M. tuberculosis* により引き起こされる。2019年には世界中で1,000万人（8.9～1,100万人）がTBに罹患したと推定されている。このうち、推定46万5,000人が多剤耐性またはリファンピシン耐性TB（MDR/RR-TB）に罹患した。このうち、2019年に計20万6,030人のMDR/RR-TB患者が認められて通知され、2018年の18万6,883人から10%増加した（93）。特に薬剤耐性TBに対する革新的な新規治療薬が早急に必要とされている。

2020年9月1日から2021年11月1日までに、*M. tuberculosis* 治療を目的とする従来型の2剤が第1相に入った。TBAJ-587は、TBアライアンスの経口ジアリルキノリンである。TBAJ-587は、より強力で心血管系の副作用が少ないと予想されるベダキリンと同じクラスの化合物である。TBに対する使用を意図しているが、利用可能なデータがないため、WHOイノベーション基準に照らした評価はできなかった。GSK2556286（GSK286）は、その作用機序にコレステロール異化が関与しているにもかかわらず、抗菌薬クラスが定義されていない化合物である。本剤は、TB Drug Accelerator（TB治療薬アクセラレーター）およびBill & Melinda Gates財団の支援を受けて、GSKが主催する第1相試験に入っている。

さらに、TBI-166（ピリファジミン）は第1相から第2相（NCT04670120）に移行し、BTZ-043は新たに第1/2相試験（NCT04044001）が開始された。

全体で、*M. tuberculosis* に対して13種類の薬剤が開発中である。13種類の薬剤のうち、6剤が既知の交差耐性がないというイノベーション基準を満たしている。従来型の13種類の抗菌薬のうち7剤は新規クラスに属し、9剤は新規抗菌ファーマコフォアを有する。細胞壁生合成およびマイコバクテリウムタンパク質合成のそれぞれに不可欠な酵素であるデカプレニルホスホリル-β-D-リボース 2'-エピメラーゼ（DprE1）およびロイシル-tRNA シンターゼ（LeuRS）などのいくつかの新規標的が探求されている。

TB治療薬として開発中の薬剤のうち、3剤はDprE1を標的とし、1剤はLeuRSを標的とする。さらに、3種類のオキサゾリジノン系薬であるリミノフェナジン（クロファジミン類似体）、ジアリルキノリン、およびイミダゾピリジンアミドが臨床開発中である（表4）。

表 4. 臨床開発中の β -ラクタマーゼにおける TB 性および非結核性マイコバクテリアの治療を目的とした抗菌薬

名 称 (同 義 語)	相	抗微生物薬クラス	適 応 (効 能・効果)	投与経路	開発者	イノベーション			
						NCR	CC	T	MoA
BTZ-043	2	ベンゾチアジノン (DprE1 阻害剤)	TB	経口	ミュンヘン大学 / Hans Knöll 研究所、 イエーナ / ドイツ感 染症研究センター (German Center for Infection Research)	✓	✓	✓	✓
デルパゾリド (LCB01- 0371)	2b	オキサゾリジノン	TB	経口	LegoChem Biosciences 社 / Haihe Biopharma 社	-	-	-	-
GSK3036656 (GSK070)	2	オキサボロール (Leu- R 阻害剤)	TB	経口	GSK	✓	✓	✓	✓
ステゾリド	2	オキサゾリジノン	TB	経口	TB アライアンス / Sequella 社	-	-	-	-
TBA-7371	2	アザインドール (DprE1 阻害剤)	TB	経口	TB アライアンス / Bill & Melinda Gates 財団 / 顧みられない 疾患の研究財団 (Foundation for Neglected Disease Research)	✓	✓	✓	✓
テラセベック (Q203)	2	イミダゾピリジンアミ ド	TB	経口	Qurient 社 / Infectex 社	✓	✓	✓	✓
OPC-167832	1/2	3,4-ジヒドロカルボス チリル (DprE1 阻 害剤)	TB	経口	大塚製薬	✓	✓	✓	✓
GSK2556286 (GSK286)	1	クラス未定義	TB	経口	GSK/TB 治療薬アク セラレーター / Bill & Melinda Gates 財団	?	✓	✓	?
マコジノン (PBTZ-169)	1	ベンゾチアジノン (DprE1 阻害剤)	TB	経口	Innovative Medicines for Tuberculosis / Nearmedic Plus 社	✓	✓	✓	✓
TBAJ-587	1	ジアリルキノリン	TB	経口	TB アライアンス	-	-	-	-
TBAJ-876	1	ジアリルキノリン	TB	経口	TB アライアンス	-	-	-	-
TBI-166 (ピリファジミ ン) ¹	2	リミノフェナジン (ク ロファジミン類似体)	TB	経口	薬 物 研 究 所 (Institute of Materia Medica) / TB アラ イアンス / 中国医学 科学院 / 北京協和医 学院	-	-	-	-
TBI-223	1	オキサゾリジノン	TB	経口	TB アライアンス / 薬 物 研 究 所 (Institute of Materia Medica)	-	-	-	-

イノベーション評価：✓：基準を満たしている、?：不確定なデータ、-：基準を満たしていない。

CC：化学物質クラス、DprE1：デカプレニルホスホリル- β -D-リボース 2'-エピメラーゼ、LeuRS：ロイシル-tRNA シンターゼ、
MOA：新規作用機序、NCR：交差耐性なし、T：新規標的、TB：結核。

¹ リード薬剤のクロファジミンは、ハンセン病の治療薬として承認されており、TB に対しては適応外使用されている。

BTZ-043、経口	第2相	- DprE1 阻害剤、ベンゾチアジノン - 第1相試験（NCT03590600）が完了している。 - 早期殺菌活性を評価する第2相反復漸増投与試験（NCT04044001）が登録され、現在、薬剤感受性肺結核患者の募集を行っている。
デルパゾリド、経口	第2b相	- デルパゾリド（LCB01-0371）はオキサゾリジノン系薬である。 - 第2相早期殺菌活性試験（NCT02836483）が完了した。肺結核を対象とした第2b相試験（NCT04550832）で募集を行っている。 - MRSA および VRE の注射剤としても第1相試験が完了している。
GSK3036656、経口	第2相	- GSK3036656（GSK070）は、LeuRS を阻害する新規 MoA を有する新規クラス（オキサボロール）に属する。 - 現在、第2相早期殺菌活性試験で、リファンピシン感受性 <i>M. tuberculosis</i> 感染症が証明された患者の募集を行っている（NCT03557281）。
ステゾリド、経口	第2相	- オキサゾリジノン系 - 現在、ベダキリン、デラマニドおよびモキシフロキサシンと併用した異なる用量のステゾリドを評価する第2相試験（NCT03959566）で募集を行っている。
TBA-7371、経口	第2相	- DprE1 阻害剤、アザインドール - 現在、肺結核に対する早期殺菌活性を評価する第2相試験で、リファンピシン感受性 TB 患者の募集を行っている（NCT04176250）。 - また、開発は Foundation for Neglected Diseases Research および Bill & Melinda Gates Medical Research Institute の支援を受けている。
テラセベック、経口	第2相	- テラセベック（Q203）は、呼吸鎖のシトクロム bc1 を阻害するイミダゾピリジンアミドである。 - 早期殺菌活性を評価する第2相試験（NCT03563599）が2019年9月に完了した。 - 現在、軽度 COVID-19 患者に対する効果を評価する第2相試験（NCT04847583）が進行中である。
OPC-167832、経口	第1/2相	- DprE1 阻害剤、3,4-ジヒドロカルボスチル誘導体。 - 単純性肺結核患者を対象とした第1/2相試験（NCT03678688）で募集を行っている。
GSK2556286（GSK286）、経口	第1相	- GSK2556286 は、コレステロール異化に関与すると考えられている新規 MoA を有する新規抗菌薬クラスに属する（94）。 - 第1相安全性および忍容性試験（NCT04472897）で募集を行っている。
マコジノン、経口	第1相	- マコジノン（PBTZ-169）は、DprE1 阻害剤のベンゾチアジノンである。 - ロシア連邦での第2a相試験（NCT03334734）が登録遅延により中止された。 - 第1相試験（NCT03036163 および NCT0377500）が完了している。
TBAJ-587、経口	第1相	- TBAJ-587 はジアリルキノリンベダキリン類似体である。 - 第1相安全性および忍容性試験（NCT04890535）で募集を行っている。
TBAJ-876、経口	第1相	- TBAJ-876 はジアリルキノリンベダキリン類似体である。 - 第1相試験（NCT04493671）が進行中である。

TBI-166（ピリファジミン）、経口	第1相
- クロファジミン類似体、リミノフェナジミンクラス。 - クロファジミンは1962年以降ハンセン病の治療に使用されており、薬剤抵抗性 TB の治療にも使用されることがある。 - 中国では早期殺菌活性第2相試験（NCT04670120）が進行中である。	

TBI-223、経口	第1相
- オキサゾリジノン系 - 第1相単回投与用量漸増試験（NCT03758612）が完了し、新たに第1相試験（NCT04865536）で募集を行っている。	

3.3. CDI の治療薬として開発中の薬剤

C. difficile 感染症は重度の腸炎を引き起こす可能性があり、公衆衛生上の重大な脅威である。CDI は主に予防、制御および抗微生物薬スチュワードシップ活動によって管理される。現在、いくつかの治療選択肢が利用できるため、*C. difficile* は WHO 優先病原体リストに含まれていない。しかし、より多くの抗微生物薬使用は CDI に関連し、耐性の増加（95）が懸念されるため、完全を期すために、開発中の薬剤に関するデータを本報告書に記載する。

現在、CDI の治療を目的とした 5 種類の従来型の抗菌薬が臨床開発中であり、1 剤は第1相、4 剤は第2相にある。2020 年の更新以降、大きな変更は 1 件のみである。CRS3123 は Crestone 社/NIAID（米国国立アレルギー・感染症研究所）由来の経口ジアリルジアミンであり、第1相から第2相に進んだ。本製剤は、リジニラゾールと同様に、4 つの WHO イノベーション基準すべてに明らかに対応しており、新規化学物質クラス、新規 MoA、既存薬剤との交差耐性がないこと、および結合部位における新しい治療標的を示している。

表 5. CDI 治療薬として臨床開発中の従来型の抗菌薬

名称 (同義語)	相	抗微生物薬クラス	投与経路	開発者	イノベーション			
					NCR	CC	T	MoA
リジニラゾール	3	ビス-ベンズイミダゾール	経口、吸収されない	Summit Therapeutics 社	✓	✓	✓	✓
CRS3123	2	ジアリルジアミン	経口	Crestone 社/NIAID	✓	✓	✓	✓
DNV3837 (MCB-3837)	2	オキサゾリジノン-キノロンハイブリッド	静注	Deinove 社	?	-	-	-
イベザボルスタット (ACX-362E)	2	DNA ポリメラーゼ IIIC 阻害	経口、吸収されない	Acurx Pharmaceuticals 社	?	✓	✓	✓
MGB-BP-3	2	ジスタマイシン (DNA 副溝結合剤)	経口、吸収されない	MGB Biopharma 社	?	✓	✓	✓

イノベーション評価：✓：基準を満たしている、?：不確定なデータ、-：基準を満たしていない。

CC：化学物質クラス、CDI：C. *difficile* 感染症、iv：静脈内、MoA：新規作用機序、NCR：交差耐性なし、NIAID：米国国立アレルギー・感染症研究所、T：新規標的。

リジニラゾール、経口 第3相

- 新規クラス、構造および MoA を有する非吸収性ビス-ベンズイミダゾール；現在、DNA 副溝に結合し、細胞分裂を選択的に妨げることが提唱されている（96–99）。
- 初期のエビデンスは、リジニラゾールに曝露された *C. difficile* 株の殺菌活性ならびにトキシシン A および B の濃度低下を示している（100）。
- 非劇症型 CDI 患者の治療選択肢として開発中である。
- 腸内微生物叢の維持は現在の標準治療（フィダキソマイシン、バンコマイシン）よりも優れていると考えられ、CDI 再発のリスクを低下させると仮定されており、これは 2 件の完了した第 2 相試験（NCT02784002、NCT02092935）の結果によって裏付けられている（97）。
- 2 件の第 3 相試験（NCT03595553、NCT03595566）が完了し、1 件の第 3 相試験（NCT04802837）が進行中である。

注：CDI の治療および持続臨床奏効（SCR）のためのリジニラゾールを評価する完了した第 3 相試験における主要評価項目の結果では、リジニラゾールの SCR 率はバンコマイシンより高いことが示されたが、優越性に関する主要評価項目は満たされなかった。SCR は、CDI エピソードの臨床効果が認められること、および投与終了の 30 日後に感染の再発がないことと定義された（101）。

CRS3123、経口 第2相

- 新規標的および新規 MoA を有する新規化学物質クラス：メチオニル-tRNA シンターゼを阻害するジアリルジアミン誘導体（106）。
- C. difficile* などのグラム陽性菌に対して活性；in vitro で毒素産生を阻害する。
- より高い用量でのみ全身吸収。
- 現在、第 2 相試験（NCT04781387）で募集を行っている。

DNV-3837、静注 第2相

- DNV-3837（MCB-3837）は、静脈内投与のためのプロドラッグであるオキサゾリジノン-キノロンハイブリッドである（102）。
- 試験した菌株では交差耐性は報告されなかったが、利用可能なデータは限られていた（103）。
- 第 2 相試験では、標準治療と比較して、非重度または重度 CDI の患者の募集を行っている（NCT03988855）。

イベザポルスタット（ACX-362E）、経口 第2相

- 新規標的と新規 MoA を有する新規化学物質クラス：DNA ポリメラーゼ IIIC 阻害。
- 第 2 相試験では、非重度 CDI の患者の募集を行っている（NCT04247542）。

MGB-BP-3、経口 第2相

- 新規化学構造（ジスタマイシン誘導体）、新規標的および抗菌の MoA を有する非吸収性抗微生物薬（DNA 副溝結合剤）。本剤は複数の結合部位に作用し、転写を妨げる（104, 105）。
- グラム陽性菌に対して活性；排出ポンプを介したグラム陰性菌の耐性。
- 非重度 CDI の患者を対象として、異なる MGB-BP-3 投与レジメンを比較する第 2 相試験が完了している（NCT03824795）。

3.4. 非従来型の抗菌薬

直接作用型小分子抗菌薬および β -ラクタム系／BLI 配合剤に対する代替戦略の開発に対する関心が高まっている（107）。これらの代替法は、総称して非従来型の抗菌薬として知られている。これらの細菌は、細菌の増殖を直接的または間接的に阻害し、病原性を阻害し、抗菌薬耐性を緩和し、ヒト免疫系を高め、健康な微生物叢を積極的に変化させるおよび／または回復させることにより、細菌感染症を予防または治療することを目的としている（108）。

本報告書では、非従来型の抗菌薬を以下の 5 つのカテゴリーに分類する。

- 抗体**：病原体、病原性因子、毒素または結合剤を不活化または中和する

- **バクテリオファージおよびファージ由来の酵素**：ナノ送達媒体として設計されたファージまたは組換え酵素および／またはファージにより標的細菌を直接溶解する
- **マイクロバイオーム調節剤**：耐性または病原性細菌の保持を排除または予防するためのマイクロバイオームの改変、マイクロバイオームの代謝を操作する
- **免疫調節剤**：感染経過を修飾する宿主の免疫応答を増強／刺激または抑制する
- **その他の薬剤**：毒性因子の産生または活性（毒素産生および毒性因子分泌）を阻害し、細菌の宿主細胞への接着およびバイオフィーム形成を阻害し、細菌コミュニケーションを中断または阻害し、毒性を下方制御する

全体で、32 種類の非従来型の抗菌薬が積極的に臨床開発されている：6 種類の抗体、9 種類のバクテリオファージとファージ由来の酵素、10 種類のマイクロバイオーム調節剤、1 種類の免疫調節剤、およびその他のカテゴリーの 6 種類の薬剤（表 6）。2 件は NDA/MAA（販売承認申請）検討中であるため、現在開発中とはみなされない。5 例が

第 3 相試験に参加中；10 例が第 2 相試験に参加中；5 例が第 1/2 相に参加中；12 例が第 1 相試験に参加中；1 例が割り付けられていない。

第 3 相非従来型の薬剤には、抗 *S. aureus* 免疫グロブリン M (IgM) モノクローナル抗体、ファージエンドリシン、ペプチドおよび CDI の再発予防を目的とした 2 種類のライブ生物学的製剤などがある。ライブ生物学的製剤である **SER-109** は孢子ベースの治療薬である。SER-109 は第 3 相試験（ECHOSPOR III）において主要評価項目を達成しており、米国 FDA から画期的治療薬および希少疾病用薬の指定を受けている（109）。Seres Therapeutics 社は、SERES-109 の安全性プロファイルを明らかにし、米国 FDA への NDA 提出を支援することが期待される SER-013 ECOSPOR IV 非盲検試験への登録を完了している。RBX2660 は、CDI の再発減少を目的とする第 3 相（PUNCHCD3）臨床試験において主要評価項目を達成した。RBX2660 は、米国 FDA からファストトラック、希少疾病用薬、および画期的治療薬の指定を受けている。

ほとんどの非従来型の製剤は試験中であり、標準的な抗微生物薬との併用を意図している。

表 6. 臨床開発中の非従来型の抗菌薬

名称（同義語）	相	抗菌薬クラス	投与経路	開発者	優先病原体に期待される活性
■ BB128	MAA ¹	ライブ生物学的製剤	結腸内視鏡検査	BiomeBank 社	<i>C. difficile</i>
■ レルテシモド (AB103)	NDA ²	スーパー抗原外毒素と CD28 T 細胞受容体の両方の合成ペプチド拮抗剤	静注	Atox Bio 社	<i>S. aureus</i>
■ トサトクスマブ (AR-301)	3	抗 <i>S. aureus</i> IgG1 抗体	静注	Aridis Pharmaceuticals 社	<i>S. aureus</i>
■ エクセバカーゼ (CF-301)	3	ファージエンドリシン	静注	ContraFect 社	<i>S. aureus</i>
■ バクテリオファージ	3 ³	ファージ	吸入	タシュケント小児科医学研究所 (Tashkent Pediatric Medical Institute)	グラム陽性およびグラム陰性
■ SER-109	3	ライブ生物学的製剤	経口	Seres Therapeutics 社	<i>C. difficile</i>
■ RBX2660	3	ライブ生物学的製剤	浣腸	Ferring Pharmaceuticals 社	<i>C. difficile</i>
■ LMN-101	2	mAb-様遺伝子組換えタンパク質	経口	Lumen Bioscience 社	<i>E. coli</i> , <i>C. jejuni</i>
■ AR-302 (MEDI-4893、スプラトクスマブ)	2	抗 <i>S. aureus</i> IgG mAb	静注	Aridis Pharmaceuticals 社 (AstraZeneca 社からライセンス供与)	<i>S. aureus</i>
■ IM-01	2	鶏卵由来抗 <i>C. difficile</i> ポリクローナル抗体	経口	ImmuniMed 社	<i>C. difficile</i>
■ LSVT-1701 (N-Rephasin SAL200、トナバケース)	2a/1	ファージエンドリシン	静注	Roivant Sciencess 社 (iNtRON 社からライセンス供与)	<i>S. aureus</i>
■ ファージ	1/2	ファージ	静注	Adaptive Phage Therapeutics 社	大腸菌 (<i>E. coli</i>)
■ AP-PA02	1/2	ファージ	吸入	Armata Pharmaceuticals 社	<i>P. aeruginosa</i>

名称（同義語）	相	抗菌薬クラス	投与経路	開発者	優先病原体に期待される活性
■ YPT-01	1/2	ファージ	吸入	Felix Biotechnology 社／イエール大学	<i>P. aeruginosa</i>
■ BX004-A	1/2	ファージ	吸入	BiomX 社	<i>P. aeruginosa</i>
■ SYN-004 （リバキサマーゼ）	2b	抗微生物薬不活化剤	経口	Synthetic Biologics	<i>C. difficile</i>
■ VE303	2	ライブ生物学的製剤	経口	Vedanta Biosciences 社	<i>C. difficile</i>
■ CP101	2	ライブ生物学的製剤	経口	Finch Therapeutics 社	<i>C. difficile</i>
■ DAV132	2	抗微生物薬不活化剤および保護的な結腸標的吸着剤	経口	Da Volterra	<i>C. difficile</i>
■ Rhu-pGSN （rhu-血漿ゲルソリン）	1b/2a	遺伝子組換えヒト血漿ゲルソリンタンパク質	静注	BioAegis Therapeutics 社	非特異的 グラム陽性およびグラム陰性
■ OligoG (CF-5/20)	2b	アルギン酸オリゴ糖（G-block）断片	吸入	AlgiPharma	<i>P. aeruginosa</i>
■ Ffortiazonin（フロオロチアジノン）+ セフェピム	2	チアジノン（III 型分泌系阻害剤）+ セファロスポリン	経口	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology	<i>P. aeruginosa</i>
■ TRL1068	1	mAb	静注	Trellis Bioscience 社	グラム陽性およびグラム陰性のバイオフィルム
■ 9MW1411	1	mAb（α 毒素）	静注	Mabwell Bioscience 社	<i>S. aureus</i>
■ LBP-EC01	1b	CRISPR-Cas3 増強 ファージ	静注	Locus Biosciences 社	<i>E. coli</i>
■ LMN-201	1b	ファージエンドリシンおよび 3 種類の毒素結合タンパク質（5D、E3 および 7F）	経口	Lumen Bioscience 社	<i>C. difficile</i>
■ MET-2	1	ライブ生物学的製剤	経口	NuBiyota / Takeda	<i>C. difficile</i>
■ RBX7455	1	ライブ生物学的製剤	経口	Ferring Pharmaceuticals 社（Rebiotix 社）	<i>C. difficile</i>
■ ART24	1	ライブ生物学的製剤	経口	Artugen Therapeutics USA 社	<i>C. difficile</i>
■ SVT-1C469	1	ライブ生物学的製剤	経口	Servatus 社	<i>H. pylori</i>
■ CAL02	1	広域スペクトル抗毒素リポソーム剤およびナノ粒子	静注	Eagle Pharmaceuticals 社（Combioxin 社からライセンス供与）	<i>S. pneumoniae</i> ⁴
■ BVL-GSK098	1	アミドビペリジン（TetR 様抑制因子 EthR2 の不活化）	経口	BioVersys / GSK	TB
■ GSK3882347	1	未公表（FimH 拮抗剤）	経口	GSK	<i>E. coli</i>
■ ALS-4	1	抗毒性（スタフィロキサンチン合成阻害）	経口	Aptorum Group	<i>S. aureus</i>

凡例

■：抗体、■：バクテリオファージおよびファージ由来の酵素、■：マイクロバイーム調節剤、■：免疫調節剤、■：その他（例：病原性、接着性、バイオフィルムおよびクオラムセンシング）。

CDI：C. difficile infections 感染症、FimH：1 型フィンブリン D-マンノース特異的アドヘンシ、IgG1：免疫グロブリン G1、MAA：販売承認申請、mAb：モノクローナル抗体、NDA：新薬承認申請、TB：結核。

¹ 2021 年 6 月、再発性 CDI の治療薬としてオーストラリア保険省薬品・医薬品行政局に提出された。

² 2020 年 12 月、壊死性軟部組織感染症の期待される治療薬として米国 FDA に提出された。

³ Tashkent Pediatric Medical Institute は、128 例を対象とした非盲検臨床試験で、扁桃炎の小児への期待されるネブライザー投与として、バクテリオファージカクテルを評価している（NCT04682964）。

⁴ 第 1 相試験では、S. pneumoniae により引き起こされた重度の肺炎患者を対象として CAL02 の効果を評価したが、CAL02 は P. aeruginosa、A. baumannii、Enterobacterales および S. aureus などの他の細菌に対して幅広い効果を有する。

3.4.1. 抗体

免疫系が病原体や有害化学物質などの有害性や異物（抗原）を検出すると、その抗原と結合（エпитープで）して除去を促進する抗体が産生される。モノクローナル抗体は、形質 B 細胞の単一クローンにより均一な抗体群として排泄され、抗原上の 1 つの特異的エピトープと相互作用する。対照的に、ポリクローナル抗体は、抗原の複数のエピトープと相互作用する異なるクローンの形質 B 細胞によって産生される不均一なグループである。

近年、モノクローナル抗体は、その均一性、選択性および交差反応性の低さなどの複数の要因により、いくつかの治療領域における重要な治療法として浮上している。こうした領域には、腫瘍、炎症、多発性硬化症、狼瘡（ループス）、呼吸器合胞体ウイルス（RS ウイルス）、そして最近では COVID-19 も含まれる。また、モノクローナル抗体は細菌感染の治療において注目を集めている。

従来、抗体は毒素と直接結合し、毒素の除去または活性部位の遮断をもたらすことができるため、抗毒素（毒素中和抗体）として使用されている。一例として、1891 年に発見されたジフテリア抗毒素が挙げられる。最近では、細菌自体に対する抗体の研究が行われている。抗体療法は、表面タンパク質、細菌毒素や多糖類など、多数の細菌エピトープおよび病原性因子を標的とすることができる。しかし、最適な細菌標的の特定および臨床試験の設計など、依然として開発上の課題が存在する（110）。

現在、6 種類の抗体が臨床開発段階にあり、5 種の標的細菌が選択されているが、機序や抗体組成は異なる。これらのうち 3 種は、*S. aureus* [AR-301、AR-302（MEDI-4893）、9MW1411]、1 種は *C. difficile*（IM-01）、1 種は *C. jejuni* および *E. coli*（LMN-101）、および 1 種（TRL1068）はさまざまなグラム陽性およびグラム陰性菌によって引き起こされるバイオフィルムに対して開発中である。

AR-301（トサトクスマブ）、静注 第 3 相

- 抗 *S. aureus* 免疫グロブリン G1（IgG1）モノクローナル抗体は、病原性因子 α 毒素（111）を標的とする。
- S. aureus* に VAP の補助療法として第 3 相試験（NCT03816956）が進行中である。

AR-302（MEDI-4893、スブラトクスマブ）、静注 第 2 相

- 抗 *S. aureus* IgG モノクローナル抗体は、病原性因子 α 毒素および表面局在性クランピング因子 A を標的とする（112）。
- 機械的換気を受けている成人でコロニーが形成され、*S. aureus* 肺炎のリスクが高い場合の非補助的治療として、2018 年に第 2 相試験（NCT02296320）が実施された。
- 半減期は長く、80～112 日間と推定される（113）。

IM-01、静注 第 2 相

- 鶏卵由来の抗 *C. difficile* ポリクローナル抗体を *C. difficile* 菌、芽胞、ならびにトキシン A および B に曝露させた（114）。
- 2019 年、軽度～中等度の CDI に対する非補助的治療として第 2 相試験（NCT04121169）が開始された。

LMN-101、静注 第 2 相

- 重鎖由来の変異タンパク質は、フラゲリンフィラメントタンパク質である *C. jejuni* FlaA に結合して阻害するように設計されている。LMN-101 は噴霧乾燥したスピルリナの全バイオマスを介して送達される。
- 第 1 相試験（NCT04098263）は 2020 年に完了した。
- LMN-101 単剤とプラセボを比較する第 2 相ヒトチャレンジ試験（NCT04182490）が進行中である。

TRL1068**第 1 相**

- TRL1068 はグラム陽性およびグラム陰性病原菌が産生する DNABII ホモログに結合し、バイオフィルムの形成を阻害する。
- 本剤は、人工関節周囲感染を対象として、広域スペクトルのグラム陽性およびグラム陰性菌に対する標準治療と併用することを意図している。
- TRL1068 は、人工関節および周囲組織の病原体バイオフィルムを破壊することが期待される。
- 治療困難な細菌感染を対象とした補助療法のための広域スペクトル薬剤として有用になり得る。
- 現在、第 1 相試験（NCT04763759）で募集を行っている。

9MW1411**第 1 相**

- 9MW1411 は孔を形成する α 毒素（ α 溶血素）タンパク質モノマーに結合するモノクローナル抗体であり、細胞膜上の ADAM10 受容体への結合を阻害する（115）。本剤は、*S. aureus* 感染症における α 毒素の毒性およびその有害作用を低下させる（116）。
- 2021 年 4 月、9MW1411 の安全性、忍容性および薬物動態を評価する第 1 相試験（NCT04784312）が開始された。

3.4.2. バクテリオファージおよびファージ由来の酵素

バクテリオファージ（ファージとしても知られている）は細菌に感染し、複製するウイルスである。1915 年に発見されて以来、旧ソ連、フランスおよび中央ヨーロッパでは感染症の治療にファージが使用されてきた（117）。近年、食品動物業界などで、新たな抗菌薬としてファージを評価することに新たな関心が集まっている。

1 つの選択肢としては、細菌細胞壁を分解するリシンと呼ばれるファージが産生する酵素を使用することである。2 つ目の選択肢は、薬剤耐性細菌感染症の個々の患者を治療するために調製されたファージバンク由来の異なるファージの組合せを使用することである。3 つ目の選択肢は、1 つのファージの特異性を克服するためにファージカクテルを使用し、経験的な使用を可能にするために宿主域を広げることである。一部の開発者は、より

強力で幅広い活性スペクトルを有するファージをリシンや殺菌ペイロードを送達する担体として開発するために、合成生物学的手法を探索している。

このレビューでは、臨床試験においてバクテリオファージおよびファージベースの治療薬のみを検討した。緊急用治験薬（EIND）申請、拡大アクセス/コンパッションエートユース、国内特別枠またはそれ相当の状況の下で使用されるファージカクテルは、本解析に含まれない。

エ ク セ バ カ ー ゼ （ CF-301）、静脈内
第 3 相

- 遺伝子組換えによって産生されたファージエンドリシンタンパク質は、*Streptococcus suis*（ブタ連鎖球菌）ゲノムのプロファージの中にコードされている抗黄色ブドウ球菌リシンであることが確認された（118, 119）。
- 2020 年、右心系感染性心内膜炎などの *S. aureus* BSI の治療に関して、CF-301 と標準治療抗微生物薬の併用を標準治療単独と比較する第 3 相試験（NCT04160468）が開始された。

バクテリオファージ、吸入**第 3 相**

- 小児および青少年の急性扁桃炎を予防する液体バクテリオファージ複合体は、ウズベキスタンでの第 3 相試験（NCT04682964）に含まれている。

LSVT-1701 （ N-Rephasin SAL200、トナバケース）、静脈内
第 2a/1 相

- 細胞壁の酵素的加水分解を作用機序とする、ファージコード化抗黄色ブドウ球菌リシンを遺伝子組換えで生産した（120）。
- 治験依頼者が戦略的理由で中止した第 2 相試験（NCT03089697）では、持続性 *S. aureus* 菌血症に対する標準治療に加えて、LSVT-1701 の単回静脈内投与を検討することが前提とされた。

ファージ、静注	第 1/2 相
- ファージ（各患者に個別化）は、尿路感染症に関する第 1/2 相試験（NCT04287478）で試験されている。 - この試験は、以前の 2020 年のパイプライン報告では「PhageBank（プロセス）」と呼ばれていた。	
AP-PA02、吸入	第 1/2 相
慢性 <i>P. aeruginosa</i> 肺感染症の嚢胞性線維症（CF）患者を対象としたファージ療法試験（NCT04596319）。	
YPT-01、吸入	第 1/2 相
<i>P. aeruginosa</i> 感染症の CF 患者の喀痰中細菌量を減少させるファージ療法（NCT04684641）。	
BX004-A、吸入	第 1/2 相
<i>P. aeruginosa</i> 肺感染症患者を対象にファージ療法を評価した（NCT05010577）。	
LBP-EC01、静注	第 1 相
- 大腸菌ゲノムを標的とするクラスターを形成し規則的に間隔が空いている短い回文配列の繰り返し（CRISPR）技術で操作されたファージカクテル。カクテルは、ファージ溶解活性と Cas3 の DNA 標的活性が組み合わされている。 2020 年 11 月、下部管大腸菌定着患者を対象として LBP-EC01 の安全性、忍容性、薬物動態および薬力学（PK/PD）を評価する第 1 相試験（NCT04191148）が完了した。	
LMN-201、経口	第 1 相
- LMN-201 は、ファージ由来のエンドリシンと 3 種類の毒素結合タンパク質（5D、E3 および 7F）を標的とする <i>C. difficile</i> の配合剤である（121）。これら 3 種類のタンパク質はいずれも <i>C. difficile</i> 病原性メディエーター TcdB2 に結合するが、機序は異なる。 2021 年 8 月、第 1 相試験（NCT04893239）が開始された。	
3.4.3. マイクロバイオーム調節剤	
最近では、ヒトの腸内微生物叢がヒトの健康に果たす組成および役割ならびにこの微生物叢に対する抗菌薬治療の影響の検討に大きな関心が寄せられている（122, 123）。例えば、腸内微生物叢は食品の消化や一部のビタミンの産生に関与しており、免疫反応や腸-脳軸の調節を助ける。一部の抗菌薬は微生物叢のバランスを変化させ、それが病気になるにつながったり、<i>C. difficile</i> などの一部の病原体が優勢になり、有害な影響を引き起こす可能性がある。現在、10 種類のマイクロバイオーム調節剤が臨床試験中であり、1 剤は NDA 段階にある。これらの薬剤のうち 8 剤は、CDI 治療を目的として検討中のライブ生物学的製剤（BB128、SER-109 [芽胞]、RBX2660、CP101、MET-2、RBX7455 [生菌] および ART24）で、ならびに 1 剤の SVT-1C469 は <i>H. pylori</i> を標的とする。 さらに、臨床試験における 2 種類の抗微生物薬不活化剤は、2 つの異なる機序を用いて腸内微生物の維持を助けることを目的としている。SYN-004 は腸管で吸収された静注ペニシリンおよびセファロスポリンを分解する経口リバキサマーゼ酵素であるのに対し、DAV132 は余分な抗微生物薬およびその分解代謝物を吸着するために活性炭を使用しており、腸内微生物叢の保護に優れている。	
BB128、結腸内視鏡検査	MAA
- BB128 は糞便微生物叢の凍結乾燥生物学的製剤である。 2021 年 7 月、<i>C. difficile</i> および軽度から中等度の潰瘍性大腸炎の治療を目的として、販売承認申請書がオーストラリア保険省薬品・医薬品行政局に提出された。	

SER-109、経口 第3相 - 健康なヒトのドナーの糞便に由来する複数のファーミキューテスから得られた病原体を含まない精製細菌孢子のコンソーシアムを含むライブ生物学的製剤 (124)。 2020年8月に第3相試験 (ECOSPOR III、NCT03183128) から発表された結果は、再発性 CDI の治療後に投与した SER-109 の再発予防効果が、プラセボに比べて統計的に有意であることを示した。 - 再発性 CDI を対象とした非盲検第3相試験 (NCT03183141) が進行中である。	VE303、経口 第2相 8種類のクローンのヒト片利共生細菌で構成されるライブ生物学的製剤。 2021年6月、CDI 再発予防を目的とする第2相試験 (NCT03788434) が完了した。 - 第2相試験では、高用量 VE303 が Week 8 に CDI 再発予防の主要評価項目を達成した (129)。
RBX2660、浣腸 第3相 - RBX260 は、再発性 CDI を対象とする第3相試験 PUNCHCD3 (NCT03244644) で使用された、微生物叢に基づくライブ生物学的製剤である (125)。 - 第3相試験の予備試験データによれば、被験者の90%が投与後8週間を通じて CDI 再発なしという主要評価項目を満たし、投与後の被験者の微生物叢組成は RBX7455 とより類似していた (126)。	CP101、経口 第2相 - 臨床的に構造化された提供プログラムからの正常で健康なドナーの糞便に由来するライブ生物学的製剤。 2020年2月に完了した第2相試験 (NCT03110133) で、CP101 は CDI 再発減少に関する有効性の主要評価項目を満たした。 - CDI の再発を検討する非盲検継続投与第2相試験 (NCT03497806) も進行中である。
SYN-004 (リバキサマーゼ)、経口 第2b相 - 本剤は静脈内投与 β-ラクタム系薬剤 (ペニシリンおよびセファロスポリン) とともに経口投与される組換え型 BLI 酵素であり、近位 GIT において静脈内投与される過剰な抗菌薬を分解し、腸内微生物叢の維持に寄与する (127)。 2016年、第2相試験が問題なく完了した。本試験 (NCT02563106) では、下気道感染症と診断され、セフトリアキソンの静脈内投与を受けている入院患者における CDI の予防が検討された (128)。 - 第1/2相試験 (NCT04692181) では、成人の同種造血細胞移植患者のうち、静注用 β-ラクタム系抗微生物薬の投与後の前処置療法後に発熱した患者を対象に検証を行っている。	DAV132、経口 第2相 - 結腸内の抗微生物薬残基を不可逆的に吸着する活性炭 (130)。 2019年8月に完了した第2相試験 (NCT03710694) では、CDI のリスクが高く、フルオロキノロン系薬または発熱性好中球減少症の予防のため投与された入院患者が調査された。
MET-2、経口 第1相 - 健康な25歳のドナーの糞便に由来する40株の精製凍結乾燥した細菌を含有するライブ生物学的製剤 (131)。 2020年3月、軽度～中等度の再発性 CDI の治療を目的として、MET-2 片利共生細菌の用量依存性の生着を評価する第1相試験 (NCT02865616) が完了した。 - 第2相試験 (NCT04602715) でうつ病に対する使用が評価されている。	

RBX7455、経口	第 1 相
- ヒトの糞便から調製した微生物叢ベースの懸濁液から製造するライブ生物学的製剤。 2020 年 7 月、再発性 CDI の治療に関する第 1 相試験（NCT02981316）が完了した（132）。 - 本製剤は他の治療領域でも試験が進行中である。	
ART24、経口	第 1 相
CDI 抗微生物薬の標準治療コースを完了した最近の CDI 患者を対象としたライブ生物学的製剤の試験（NCT04891965）が進行中である。	
SVT-1C469、経口	第 1 相
<i>H. pylori</i> 感染症の可能性のある治療薬として試験されたライブ生物学的製剤（ACTRN12620000923965）（133）。	
レルテシモド（AB103）、静注	NDA
- T リンパ球受容体 CD28 のグラム陽性（<i>S. aureus</i> および <i>Streptococcus pyogenes</i> [化膿性連鎖球菌] など）スーパー抗原の活性化を阻害し、エンドトキシン媒介性の T 細胞活性化を傷害する合成オクタペプチド拮抗剤（134）。 - 免疫調節活性は細菌株には依存しない。 2019 年、壊死性軟部組織感染症患者を対象に標準治療の補助剤として使用する第 3 相試験（NCT02469857）が完了し（134）、2020 年 12 月に米国 FDA に NDA が提出された。しかし、それ以上の更新は行われていない。 2020 年、腹膜炎および急性腎障害を対象とした第 3 相試験（標準治療の補助剤として使用）（NCT03403751）は、組入れに時間がかかるため中止された。	
Rhu-pGSN（ゲルソリン）、静注	第 1b/2a 相
- 遺伝子組換えにより産生されたヒト血漿タンパク質であるゲルソリンは、炎症の恒常性の調節を助けるアクチン結合タンパク質である（135）。 - 免疫調節活性は細菌株には依存しない。 2019 年 4 月、CAP の標準治療の補助剤として使用する第 1b/2a 相試験（NCT03466073）が完了した。 - 現在、敗血症治療における Rhu-pGSN の役割の可能性について BARDA と共同研究中である（136）。 - 重度の COVID-19 肺炎を対象とした第 2 相試験（NCT04358406）が進行中である。	

3.4.4. 免疫調節剤

ヒトの免疫系は、体内から病原体を効率的に特定し、排除する。しかし、圧倒または遮断されて、細菌、真菌、ウイルス、または寄生虫に起因する重篤かつ生命を脅かす感染症に至ることさえある。現在、非従来型の 2 種類の免疫調節剤が臨床試験で研究されている。レルテシモド（AB103）は細菌による T 細胞の活性化を阻害する。また、Rhu-pGSN は遺伝子組換えによって産生される内因性タンパク質ゲルソリンであり、炎症の恒常性制御に役立つ。

3.4.5. その他

パイプラインに含まれる 6 種類の非従来型抗菌薬は、その他のカテゴリーに分類される：嚢胞性線維症（CF）患者を対象として試験されたアルギン酸オリゴ糖断片であるオリゴ G；細菌毒素に結合するリポソームである CAL02；酵素媒介耐性の低下に役立つ小分子薬である BVL-GSK098；および 2 種類の抗毒性薬を含む 3 種類の小分子 – 細菌 III 型分泌系（T3SS）阻害剤である Ftortiazinon；接着タンパク質阻害剤である GSK3882347；および ALS-4（未公表）。

オリゴ G (CF-5/20) 、静注 第 2b 相 - 海藻 <i>Laminaria hyperborea</i> (褐藻類) から抽出精製した抗バイオフィルム活性を有するアルギン酸オリゴ糖 (G-block) 断片。細菌増殖を阻害すると、カルシウムがキレート化されることにより、CF 粘液が正常化する (137)。 2019 年 5 月、呼吸量の増加および肺増悪の減少による CF の治療薬としての可能性を評価するために、第 2 相試験 (NCT03822455) が開始された。	
CAL02、静注 第 1 相 - 人工的に大型の安定した液体状脂質微小ドメインを形成するリポソームの混合物である抗毒素剤。これらの微小ドメインは、さまざまな細菌毒素のドッキング部位として機能する (138)。 2018 年 2 月、<i>S. pneumoniae</i> に起因する重度の肺炎患者を対象とした第 1 相試験 (抗微生物薬による標準治療の追加として) (NCT02583373) が完了した (139)。 - CAL02 は Eagle Pharmaceuticals 社から最近ライセンスを供与され、Eagle Pharmaceuticals 社は今後第 2/3 相開発を実施する予定である。	
Ftortiazinon (フロオロチアジノン) + セフェピム、静注 第 2 相 - 細菌性 T3SS 小分子阻害剤 (T3SS は <i>P. aeruginosa</i> などの多くのグラム陰性菌で高度に保存されている)。 2018 年、<i>P. aeruginosa</i> に起因する cUTI 患者の治療を目的としてセフェピムと併用する第 2 相試験 (NCT03638830) が開始された。	
GSK3882347、経口 第 1 相 - 構造未公表の小分子であり、大腸菌が膀胱壁に結合して感染するのを防止する、大腸菌接着性タンパク質 FimH の阻害剤。 2021 年 5 月、健康な被験者を対象に大腸菌に起因する尿路感染症の予防および／または治療を目的とした第 1 相試験 (NCT04488770) が完了した。	BVL-GSK098、経口 第 1 相 - TetR 様抑制因子 (140) である EthR2 を不活性化し、エチオナミドに対する <i>M. tuberculosis</i> 耐性の克服に役立つ (141)。 - TB 治療薬のエチオナミドまたはプロチオナミドとの併用を臨床的に意図している。 2020 年 12 月、第 1 相試験 (NCT04654143) が開始された。
	ALS-4、経口 第 1 相 <i>S. aureus</i> 感染症の治療薬として評価されているカロテノイド色素スタフィロキサンチンの生合成における重要な酵素を阻害する小分子抗毒性薬 (142)。

3.5. 活発に開発していない薬剤または最近の情報が無い薬剤

抗菌薬分野では、製剤開発を数年間中断することでも珍しくなく、後期開発を継続するために必要な資金を得ることや他社が製剤を購入することも期待される。さらに、一部の開発プログラムは COVID-19 の大流行により大幅に中止されている。

これらの化合物の一部は、依然として出資開発者の (オンライン) 臨床開発パイプラインに示されているが、通常、臨床開発経路をたどることはない。このような製剤は、3 年以上活性を示さない場合、現在開発中ではない、または最近の情報が無い薬剤として表 7 に示す。2017 年以降に中止／終了した薬剤も表 7 に示す。

前回の総説以降、6 種類の抗菌薬がこの表に追加されている。514G3 (omodembamab) は 2017 年 2 月に第 1/2 相臨床試験 (NCT02357966) を完了し、AR-105 はインド血清研究所 (Serum Institute of India) にライセンスが供与されたが、最近の情報は無い。AR-105 は再び臨床開発に入るかもしれない。DSTA4637S はもはや Genentech 社の開発パイプラインには入っていないが、Kaleido Biosciences 社は COVID-19 に対する KB109 の開発に注力している。2020 年 7 月、TP-271 および TP-6076 のライセンス供与を目的として、Tetrahase Pharmaceuticals 社が La Jolla Pharmaceutical 社に買収された。

表 7. 現在開発中でない薬剤

名称（同義語）	相	抗微生物薬クラス	病原体活性	開発者	最後に報告された年の活動
GSK-3342830	1	シデロフォア-セファロスポリン	グラム陰性	GSK	2017
AIC-499 + 不明の BLI	1	β -ラクタム + BLI	グラム陰性	AiCuris 社	2017
<u>DS-2969</u>	1	<u>新規クラス (GyrB 阻害剤)</u>	<i>C. difficile</i>	第一三共	2017
514G3 (omodembamab) ¹	1/2	抗 <i>S. aureus</i> IgG mAb	<i>S. aureus</i>	Xbiotech 社	2017
<u>SQ-109</u>	2/3	<u>エタンプトール誘導体 (異なる MoA)</u>	TB	Sequella 社	2017
SPR-741 + β -ラクタム	1	ポリミキシン (増強剤) + β -ラクタム	グラム陰性	Spero Therapeutics 社 / Everest Medicines 社	2018
セフィランシン (TD-1792、RD-1792)	3	グリコペプチド-セファロスポリンハイブリッド	<i>S. aureus</i>	R-Pharm 社 / Theravance Biopharma 社	2018
<u>ラモプラニン</u>	2	<u>リボデブシペプチド</u>	<i>C. difficile</i>	Nanotherapeutics 社	2018
アンクレモナム (BOS-228、LYS-228)	2	モノバクタム	CRE	Boston Pharmaceuticals 社	2018
カダゾリド	3	オキサゾリジノン-キノロンハイブリッド	<i>C. difficile</i>	Actelion Pharmaceuticals 社	2019
<u>RC-01 (T 1228)</u>	1	<u>新規クラス (LpxC 阻害剤)</u>	グラム陰性	Recida Therapeutics 社 / 富士フイルム富山化学	2019
GT-1	1	シデロフォア-セファロスポリン	グラム陰性	Geom Therapeutics 社	2019
MK-3866	1	BLI	グラム陰性	Merck Sharp & Dohme 社	2019
ムレパバジン (POL7080) ²	3	ペプチド	<i>P. aeruginosa</i>	Polyphor 社	2019
AR-105 (アエルシン) ¹	2	抗 <i>P. aeruginosa</i> 完全ヒト IgG1 mAb	<i>P. aeruginosa</i>	Aridis Pharmaceuticals 社 (Serum Institute of India)	2019
BCM-0184	1	未公表 (ペプチドの可能性が高い)	<i>S. aureus</i>	Biocidium Pharmaceuticals 社	2019
イクラプリム	3	トリメトプリム	<i>S. aureus</i>	Motif Bio 社	2020
MEDI-3902 (グレムバマブ)	2	抗 <i>P. aeruginosa</i> IgG mAb	<i>S. aureus</i>	AstraZeneca 社 (MedImmune 社)	2020
OPS-2071	2	キノロン	<i>C. difficile</i>	大塚製薬	2020
DSTA4637S	1	抗 <i>S. aureus</i> IgG mAb / リファマイシン抱合体	<i>S. aureus</i>	Genentech (Roche)	2021
KB109 ¹	N/A	合成グリカン	グラム陽性およびグラム陰性	Kaleido Biosciences	2021
TP-271 ¹	1	テトラサイクリン	<i>S. aureus</i> および <i>S. pneumoniae</i>	La Jolla Pharmaceutical Company (Tetraphase Pharmaceuticals)	2021
TP-6076 ¹	1	テトラサイクリン	<i>A. baumannii</i>	La Jolla Pharmaceutical Company (Tetraphase Pharmaceuticals)	2021

下線：新規化学物質クラス。

BLI： β -ラクタマーゼ阻害薬、CRE：カルバペネム耐性腸内細菌目細菌、GyrB：DNA ジャイレースサブユニット B、IgG：免疫グロブリン G、mAb：モノクローナル抗体、MoA：作用機序。

¹ これらの抗菌薬は 2020 年の WHO パイプライン報告書には「開発中」と記載されていた。

² 静注薬としてのムレパバジンの開発は 2019 年に中断された。しかし EnBiotix は、2021 年 9 月に Polyphor と合併した後、ムレパバジンを *P. aeruginosa* 感染症に罹患した CF 患者に対する吸入治療薬として開発することを計画している。

4

前臨床開発中の薬剤

4. 前臨床開発中の薬剤

2019 年以降、WHO は臨床抗菌薬パイプラインの分析に加えて、前臨床パイプラインの年次レビューも実施している。その目的は、前臨床パイプラインの規模を評価し、抗菌薬研究開発領域で活動している開発者を特定し、世界各国で進められているさまざまなアプローチの概要を示すことである。前臨床パイプラインの透明性を高めて臨床パイプラインと合わせることで、最終的には、潜在的に革新性を有するが難しいプロジェクトへの協力体制の強化、科学者と薬剤開発者のコミュニティへの支援、新規抗菌薬の開発への関心の高まりと資金提供の増加につながるはずである。

4.1. 地理的分布

このレビューでは、WHO の 6 つの地域区分のうち 4 地域に地理的に分布する 121 の機関と提携している 217 の前臨床プロジェクトを取り上げる（図 3）。2021 年の調査で得られたデータの多くは、ヨーロッパ地域（ $n = 61$ 、50.4%）およびアメリカ地域（ $n = 45$ 、37.2%）のプログラムから収集されたものである。データの大半は米国から得られ（ $n = 44$ ）、次いでイギリス（ $n = 12$ ）、フランス（ $n = 11$ ）およびドイツ（ $n = 8$ ）から得られた。

2019 年、2020 年および 2021 年の分析のいずれにおいても、開発者の世界分布はほぼ同等である（図 3）。なお、2020 年の数値にはワクチン開発者が含まれていた。

図 3. 2019 年～2021 年の分析で把握された前臨床パイプラインプロジェクトを担う 121 の機関の地理的分布

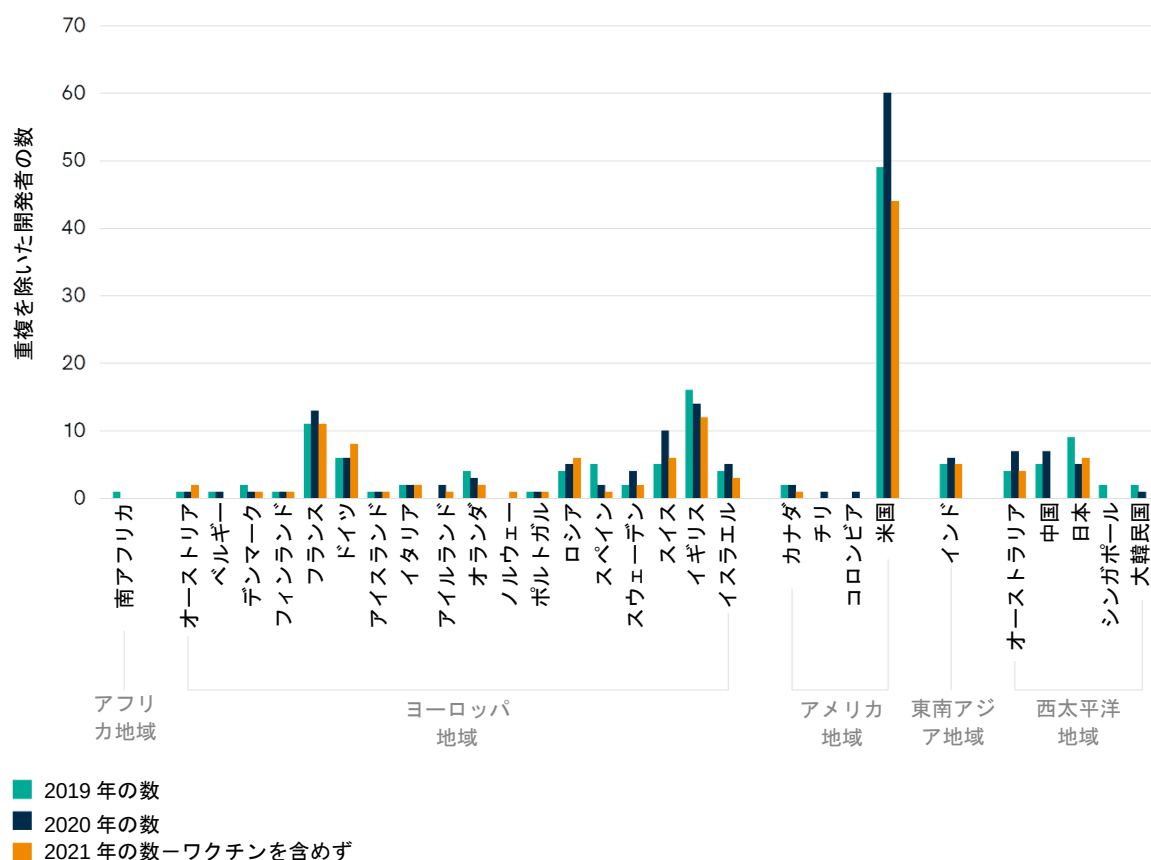
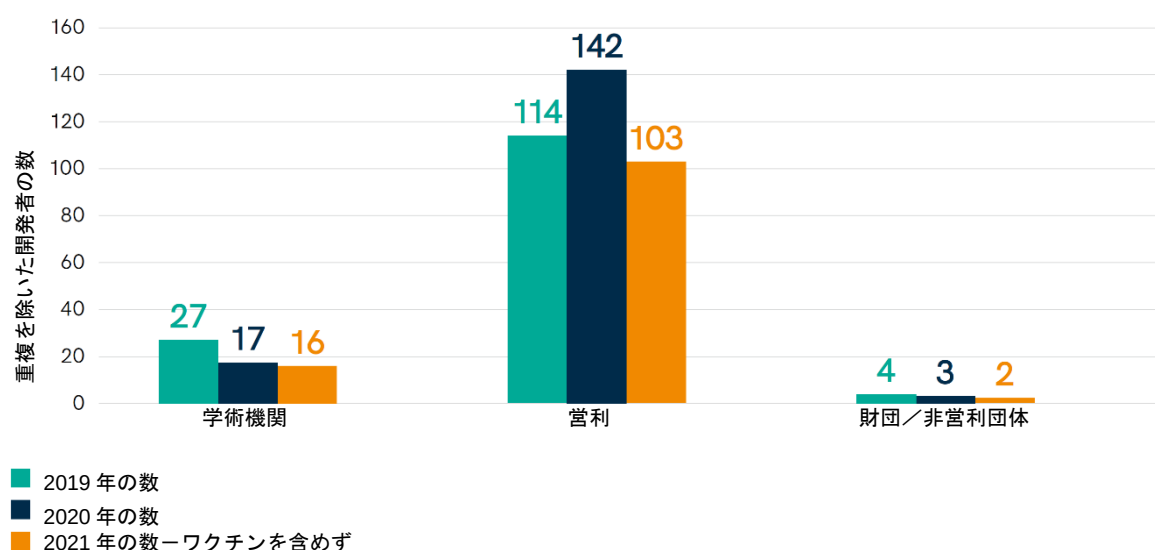


図 4. 前臨床パイプラインプロジェクトを担うグループの種類別分類

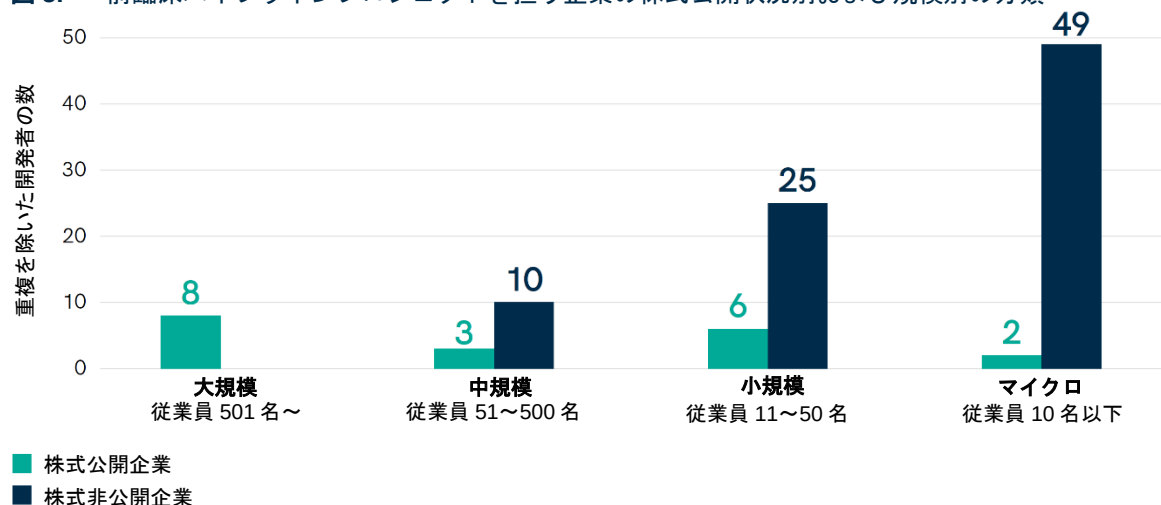


抗菌薬の前臨床開発を実施している 121 の開発者を、学術大学、企業、財団に分類した。2021 年の分析対象となった機関の大半は企業であり（ $n = 103$ 、85.1%）、次いで学術機関（ $n = 16$ 、13.2%）、財団（ $n = 2$ 、1.7%）の順であった。抗微生物薬製品開発の大半を企業が実施しているという状況は、3 年連続の分析期間にわたって変わらなかった（図 4）。

103 の企業について、規模および株式公開状況でさらに層別化した。これらの企業の大半は株式非公開（ $n = 84$ 、81.6%）であり、相当数が従業員数 50 人未満であった。103 社のほぼ半数が従業員数 10 人未満の小規模企業であった（図 5）。前臨床パイプライン開発者の大部分が小規模企業であるという事実は、大規模な製薬会社が抗菌薬創薬分野から退出し続けていることを示すものと思われる。ただし、抗菌薬分野で活動を続けている大規模製薬会社のほとんどが前臨床パイプラインを開示しなかったことから、一定のバイアスが存在することも予想される。

2020 年の調査で回答した開発者（計 136 機関）のうち 46 機関は、2021 年の分析には情報を提供しなかった。そのため、2021 年の分析は、公開情報のレビューも含めて実施したが、2020 年に分析に含めた上記 46 機関のプログラムについては進捗や状況を確認できなかった。したがって、これらの製品の開発は中断されている可能性が高いと思われる。抗微生物薬分野では開発者の入れ替わり率がこのように高く、これは全体的な状況が脆弱であることを示している。

図 5. 前臨床パイプラインプロジェクトを担う企業の株式公開状況別および規模別の分類



4.2. 前臨床開発中の薬剤の分類

本レビューでは、前臨床開発中の広範囲の薬剤について報告する。プログラムの多くは直接作用型小分子 ($n=90$ 、41.5%) に関するものであった (表 8)。また、直接作用型ペプチドのプログラムも多くみられた ($n=33$ 、15.2%) (表 1)。非従来型薬剤の数は 92 であり、前臨床パイプラインの 42.4% を占めていた。そのうち最大のグループはバクテリオファージプログラム ($n=28$ 、12.9%) と間接作用型小分子 ($n=23$ 、10.6%) であった (表 8、非従来型薬剤はアスタリスク [*] で示す)。

計 152 のプログラム (70%) は単剤開発、39 のプログラム (18%) は他剤との併用の開発であった。26 のプログラムは、開発戦略に関する情報を開示しなかった。

表 8. 抗菌薬カテゴリー別の前臨床プログラムの分布

製品の種類	2021 年の数—ワクテンを含めず	2021 年の割合 (%)
小分子—直接作用型	90	41.5
*小分子—間接作用型	23	10.6
ペプチド—直接作用型	33	15.2
*ペプチド—間接作用型	2	0.9
*大分子—直接作用型	15	6.9
*大分子—間接作用型	4	1.8
*バクテリオファージ/バクテリオファージ製品	28	12.9
*生物製剤 (抗体またはその他生物学的製剤)	8	3.7
*核酸ベースの製品	4	1.8
*免疫調節薬	7	3.2
*マイクロバイオーム調節剤	1	0.5
除菌薬	2	0.9
合計	217	100

2021 年の前臨床パイプライン進捗状況を理解するため、いくつかの分析を実施した。自己申告に基づく前臨床開発段階別にプログラムを分類し、2019 年および 2020 年に収集したデータと比較した (図 6)。各開発段階にあるプログラムの相対的な割合は、3 年間を通じて比較的一定していたことから、プログラムが失敗するか、あるいは臨床開発に進むと、新しいプログラムに置き換えられることが示唆される。

2020 年の分析には前臨床開発の IND-enabling 段階にある 34 のプログラムが含まれ、そのうち 8 つのプログラムが臨床試験に進んだ。2020 年の分析に含まれていたプログラムのうち買収された 2 つのプログラムを含む 11 のプログラムは、状況を確認できなかったため 2021 年の分析には含めなかった。また、2021 年の分析には、IND-enabling 段階にある 34 の製品も含めた。そのうち 11 製品は 2020 年からこの段階を引き継ぎ、19 製品は 2020 年の開発段階から進展し、4 製品は 2020 年の分析期間には把握されていなかった新規プログラムであった。

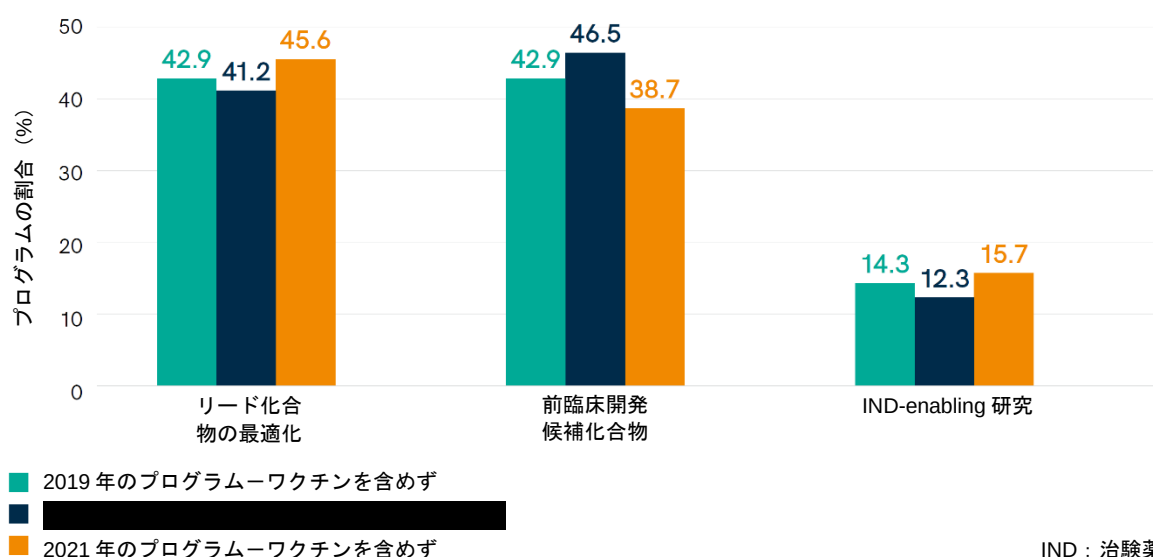
表 9 に、抗菌 MoA 別に分類した 217 製品を、自己申告に基づく前臨床開発段階ごとに示す。全体として、数が多かった直接作用型ペプチドおよびバクテリオファージのプログラムから、細菌の細胞膜に直接作用する製品が相当数開発された ($n=56$ 、25.8%)。21 製品 (9.6%) については MoA に関する情報は入手できなかった (不明、もしくは非開示) (表 9)。

表 9. MoA 別および前臨床開発段階別のプログラム分布

MoA のカテゴリー	2021 年の数	2021 年の割合 (%)	開発段階		
			LO	PCC	IND
抗菌性	24	11.1	19	3	2
細胞壁合成-BL および/または BLI	8	3.7	0	2	6
細胞壁合成-その他	29	13.4	14	14	1
中枢代謝	7	3.2	2	4	1
細胞膜への直接作用	56	25.8	17	25	14
DNA 複製/合成	12	5.5	6	5	1
タンパク質合成	18	8.3	7	7	4
RNA 合成	3	1.4	2	1	0
免疫調節	10	4.6	3	7	0
その他の細胞機能	16	7.4	9	5	2
増強薬または効果付与薬	10	4.6	5	4	1
非開示	9	4.1	5	4	0
不明	12	5.5	10	2	0
除菌	3	1.4	0	1	2
合計	217	100	99	84	34

BL : β -ラクタム、BLI : β -ラクタマーゼ阻害薬、LO : リード化合物の最適化、PCC : 前臨床開発候補化合物、IND : 治験薬/臨床試験申請に必要な研究、MoA : 作用機序

図 6. 3 年間で前臨床開発段階別のプログラム分類



4.3. 前臨床パイプラインに含まれる薬剤の抗菌スペクトル

WHO の 2017 年優先病原体リストには、世界的に抗微生物薬が緊急に必要なとされる抗微生物薬耐性感染症の原因菌が含まれている。WHO が定める重要な病原体に対する前臨床パイプラインの微生物学的スペクトルに関する開示情報を分析したところ、217 の製品のうち 69 製品（31.8%）が *P. aeruginosa* に対し、50 製品（28%）が *A. baumannii* に対し活性を有することが明らかになった（表 10）。主要な腸内細菌目細菌（*Enterobacter* spp.）に対して活性を有する製品は 23.5%であり、製品の 26.7%が *K. pneumoniae* に対し、28.6%が *E. coli* に対し活性を有していた（表 10）。

前臨床パイプラインに含まれるプロジェクトをさらに検討した結果、相当数の製品（ $n = 95$ 、43.8%）が単一の病原体に焦点を当てていることが明らかになった。これは、広域スペクトル薬ではなく、標的を絞った治療へ移行する傾向を示していると思われる。WHO の重要な病原体カテゴリーに含まれる細菌種を標的とした種特異的な製品は計 44 製品であり、*P. aeruginosa* を対象とした 21 のプログラム、*A. baumannii* を対象とした 8 つのプログラム、主要な *Enterobacterales* を対象とした 15 のプログラムが含まれる。これらの種特異的な製品のうち 20 製品は *S. aureus*（WHO での最優先）に対するものであり、19 製品は *M. tuberculosis* に対するものであった（表 10）。

表 10. WHO による病原体の優先度別に示す種特異的なプログラムで申告された微生物学的活性の分布

微生物	全製品*	種特異的な製品	WHO PPL
<i>P. aeruginosa</i>	69	21	重要
<i>A. baumannii</i>	50	8	
<i>E. coli</i>	62	10	
<i>K. pneumoniae</i>	58	4	
<i>Enterobacter</i> spp.	51	1	
<i>Enterobacterales</i> spp.	22	0	
<i>Salmonella</i> spp.	20	0	高
<i>N. gonorrhoeae</i>	22	4	
<i>H. pylori</i>	6	1	
<i>Campylobacter</i> spp.	6	0	
<i>S. aureus</i>	74	19	
<i>E. faecium</i>	38	1	
<i>Shigella</i> spp.	18	0	中
<i>H. influenzae</i>	14	0	
<i>S. pneumoniae</i>	37	1	
<i>M. tuberculosis</i>	28	20	
<i>C. difficile</i>	20	5	
非開示	9		
広域 G+/G-**	13		
グラム陰性**	3		
合計		95	

*注：複数の種に対して活性を有する製品は、個々の種について計数する。

**個々の細菌種に対する活性のデータは提供されなかった。

G+/G-：グラム陽性およびグラム陰性細菌、PPL：優先病原体リスト、spp.：複数の種、WHO：世界保健機関。

95 の種特異的プログラムを製品の種類別に検討したところ（表 11）、*P. aeruginosa* および *S. aureus* に対する種特異的製品はほとんどの種類の製品にわたって分布していた。

表 11. 製品の種類別および WHO 優先病原体別に示す種特異的プログラムの分布

		細菌性病原体															
製品の種類	合計 (%)	重要					高					中					
		<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Salmonella spp.</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>H. pylori</i>	<i>Campylobacter spp.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecium</i>	<i>Shigella spp.</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>C. difficile</i>
小分子ー直接作用型	34 (35.8)	2	4	1			3				6		1			15	2
小分子ー間接作用型	11 (11.6)	5					1				4						1
ペプチドー直接作用型	7 (7.4)	1	1								1					4	
大分子ー直接作用型	9 (9.5)	1		1	2	1		1			1					1	1
大分子ー間接作用型	2 (2.1)										1						1
バクテリオファージ／バクテリオファージ製品	22 (23.2)	8	1	6	2						5						
生物製剤（抗体またはその他生物学的製剤）	4 (4.2)	1	1	2													
核酸ベースの製品	3 (3.2)	1	1								1						
免疫調節薬	3 (3.2)	2									1						
合計	95 (100)	21	8	10	4	1		4	1		19	1			1	20	5

WHO：世界保健機関。

4.4. 前臨床データの考察

この調査は前臨床抗菌薬パイプラインに含まれる公表プロジェクトに関する WHO の第 3 次連続グローバル分析であり、いくつかの傾向を示唆している。前臨床パイプラインプロジェクト全体をみると地理的に広範囲に分布しており、製品の種類は多様である。焦点は引き続きグラム陰性病原菌であり、単一の病原菌に焦点を絞った狭域薬剤への移行が続いている。前臨床パイプラインは革新的であり、多数の非従来型アプローチが含まれている。

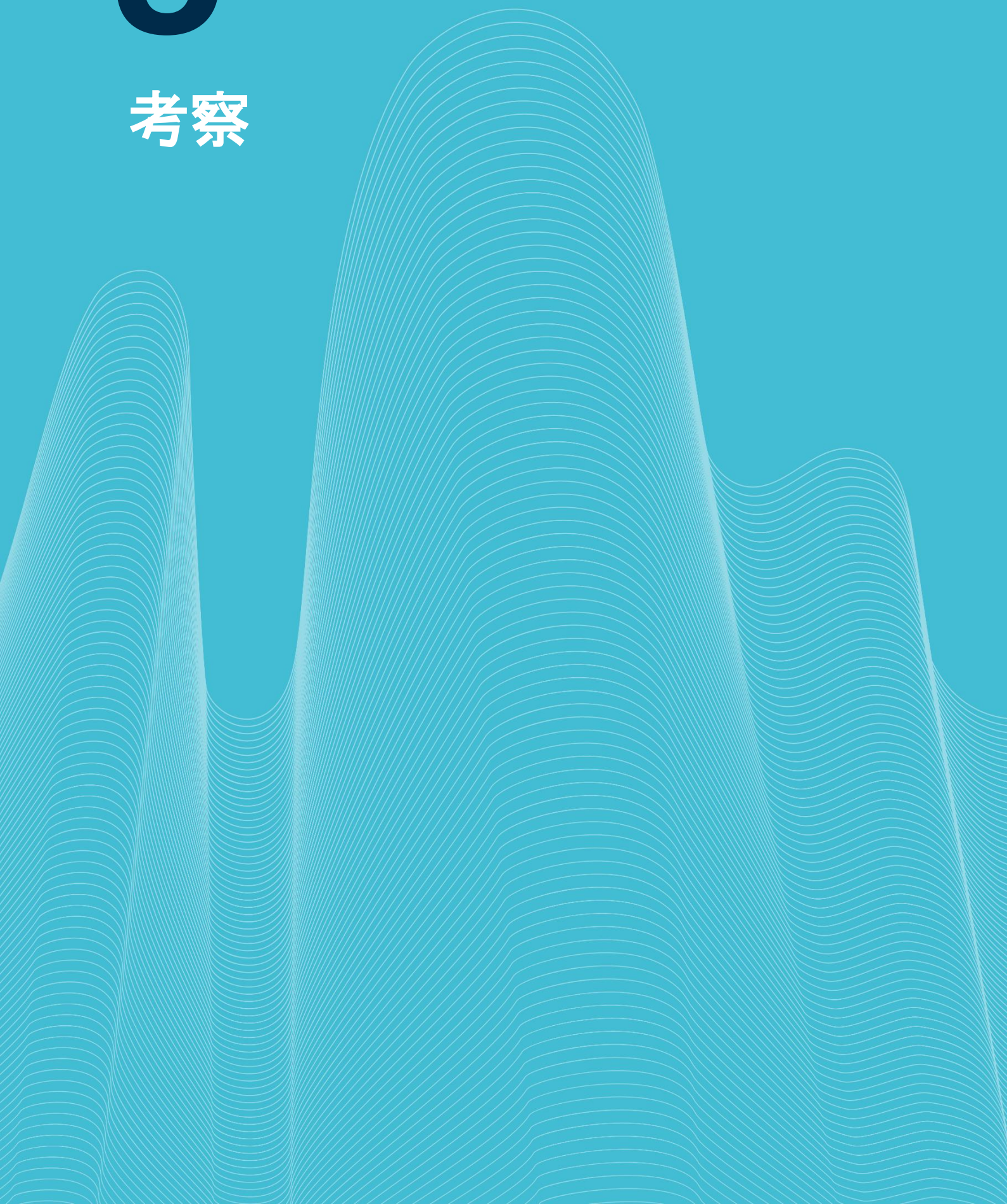
機関に関しては、前臨床抗菌薬パイプラインを担うのは主としてマイクロ企業（従業員 10 名未満）、小規模企業（従業員 50 名未満）および学術機関であり、薬剤耐性感染症の治療を目的とした革新的な製品に関する基礎科学研究および開発がこれらの機関で進められている。前臨床抗菌薬パイプラインのプログラムを担うグループの分析から、研究開発エコシステムにおける変動性の大きさと入れ替わり率の高さが明らかになった。2019～2021 年の期間、重複を除く 258 のグループがデータ分析に含められたが、3 年のリストすべてに含められたグループは少なく、約 30%であった（ワクチン開発者を除く。ワクチン開発者は期間全体を通じての評価対象ではなかった）。したがって、入れ替わり率は前年比で約 25～30%となった。

前臨床開発の後期段階に関する前年比分析では、プログラムの進展はある程度みられたものの、相当数については進展がなかったか状況を確認できなかった。そのため、これらのプログラムは 2021 年の分析には含めなかった。進展しなかった原因としては、個々のプログラムの失敗や企業の失敗が挙げられる。さらに、COVID-19 のパンデミックがこれらの原因のいずれか、または両者に影響を及ぼした可能性があることに留意する必要がある。

WHO は引き続き前臨床パイプラインのモニタリングを定期的を実施し、そのデータを WHO 健康研究開発グローバル・オブザーバトリーで入手できるようにする。

5

考察



5. 考察

5.1. 新薬は主として既存クラスの誘導体であり、CRAB および CRPA を標的とするものは少ない。

新たに承認された 12 の抗菌薬のうち、新規クラスとなるのは 2 つのみであり、80%超 (10/12) が既知クラスの誘導体である。これらのクラスでは複数の耐性機序が既に存在しており、急速な耐性発現のリスクが高い。

CRE に加えて CRAB および CRPA を標的とする広域スペクトル抗菌薬は 1 つのみである (セフィデロコル)。5 つの抗菌薬は、WHO の優先病原体リストに含まれる CRE および他の 7 種の優先病原体のうち 1 種類以上を標的とする。

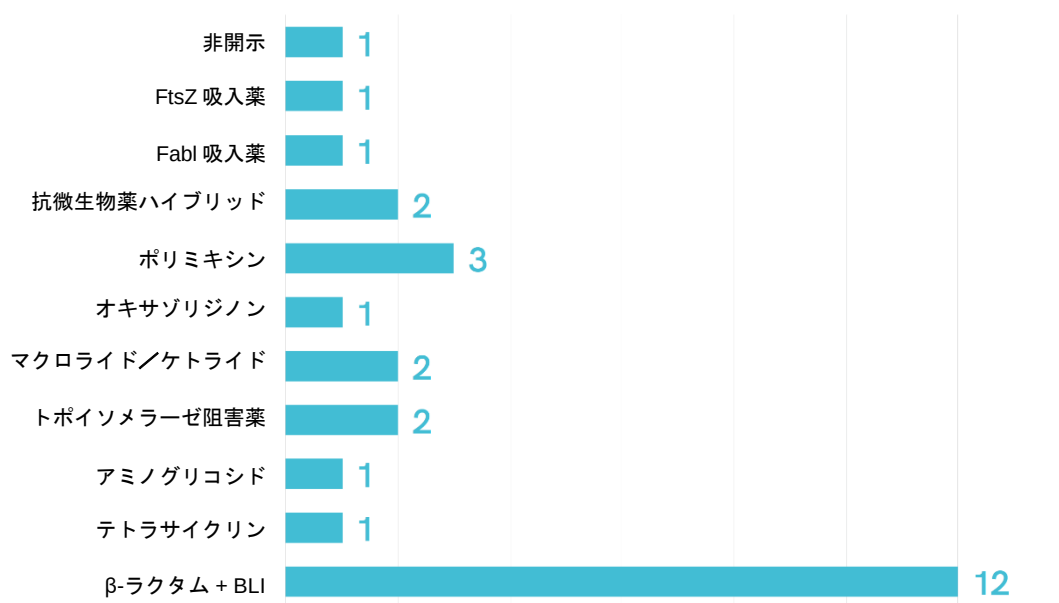
新たに承認された抗微生物薬の大多数 (7/12) は WHO の 2021 年 AWaRe 分類 (143) に基づいて「Reserve」に分類されており、3 つは「Watch」グループに分類されている。他のオキサゾリジノン系薬と同様に、コンテゾリドの評価はまだ行われていないが、次回の AWaRe 分類改訂では「Reserve」に分類される可能性が高い。このことから明らかなように、現在開発中の新規薬剤の大半は、承認後、「Reserve」グループに分類される可能性が高い。したがって、これらの薬剤は、それまでの治療ラインが無効であった場合にのみ最後の手段として使用する抗微生物薬とみなされることになる。

これらの新たに承認された薬剤の真の有効性および臨床的付加価値を評価するには、さらに多くのエビデンスが必要である。実臨床での病原体別適応や国別・集団別の使用の妥当性を評価するには、承認後の使用データを手に入れることが必要となる。さらに、既存の治療薬を上回る明確な利益がないこと、臨床ガイドラインに収載されていないこと、および既存のジェネリック標準療法と比較して価格が高いことから、これらの治療法の臨床的有用性を予測することは困難である。事例証拠と現在の販売高に基づく、承認された治療薬の初期標的であった感染症候群 (cUTI、cIAI など) の治療に対して臨床医はこれらの新規抗微生物薬を使用していない。

5.2. 優先病原体に対する「従来型」臨床パイプラインは、依然として不十分である。

WHO の優先病原体を標的とする抗微生物薬の多くは β -ラクタム/BLI の併用 ($n = 12$ 、12.4%) であり、次いでポリミキシン系抗微生物薬 ($n = 3$ 、3.11%) である (図 7)。

図 7. WHO 優先病原体を標的とした臨床パイプラインに含まれる抗微生物薬の概要



BLI : β -ラクタマーゼ阻害薬、FabI : エノイル・アシル担体タンパク質還元酵素、FtsZ : フィラメント状温度感受性変異株 Z、WHO : 世界保健機関。

臨床開発中の抗菌薬では、広範薬剤耐性または汎薬剤耐性グラム陰性菌の問題に十分に対処できない。WHO の重要な優先病原体を標的とする新規抗微生物薬は依然として欠如している。特に、カルバペネム耐性の *A. baumannii* および *P. aeruginosa* に対する対処は引き続き不十分である。

このパイプラインには、ESBL 産生菌および CRE に対する経口抗微生物薬治療の選択肢について空白領域があり、医療施設外での治療を可能にするか、医療施設内での治療期間を短縮できるものが欠けている。ESBL 産生感染症に対する薬剤として臨床開発後期の評価が現在行われているものは、カルバペネム系薬（ベナペネム）1 剤とペネム系薬（スロペネム）1 剤のみである。さらに、ESBL 産生 *Enterobacterales* 感染症に対する治療を目的とした 3 通りの β -ラクタム/BLI 併用（デュロバクタム + スルバクタム、タニボルバクタム + セフェピム、およびエンメタゾバクタム + セフェピム）が第 3 相開発段階にあり、これらの併用によりカルバペネム系薬の使用を回避できると思われる。院外で感染した患者でも ESBL 産生菌による複雑性 UTI が増加していることが臨床現場から報告されており、細菌尿や単純性 UTI が認められる妊娠女性も増加している。ESBL 産生 *Enterobacterales* により院内で生じる菌血症は通常現行の経口薬に対しては抵抗性であるが、抗菌薬静注治療により治癒可能である。新規経口薬、ならびに静注薬から経口薬への切り替えという選択肢があれば、静注療法を在宅で行う必要なく患者を退院させることができる。ゲボチダシンは、静脈内投与と経口投与の両者が可能な新規クラスのトポイソメラーゼ II 阻害薬の 1 つであり、ESBL 産生 *Enterobacterales* 感染症に対する活性を有する。第 1 相試験で併用経口投与された β -ラクタム/BLI の一部（ETX0282 + セフポドキシムプロキセチル、ARX-1796 + 非公開の薬剤、VNRX-7145 + セフチブテン、および QPX7728 + QPX2015）も ESBL 産生菌に対する活性を有すると思われる。最後に、ESBL 産生 *Enterobacterales* 感染症の新規治療薬がカルバペネム耐性の増大を引き起こさないことが必要とされる。

5.3. グラム陰性細菌種についてのイノベーションは依然として困難

臨床パイプラインに含まれる抗微生物薬の多くは、既存クラスの誘導体である。

27 の抗微生物薬のうち、WHO の 4 つのイノベーション基準の 1 つ以上を満たすものは 6 剤のみである。この 6 剤のうち、トポイソメラーゼ阻害薬 2 剤（ゾリフロダシンおよびゲボチダシン）が第 3 相、新規ピリド・エナミド 1 剤（アフアピシン、Fabi 阻害薬）が第 2 相、2 通りの β -ラクタム/ボロン酸 BLI 併用（タニボルバクタムおよび VNRX-7145 + セフチブテン）がそれぞれ第 3 相、第 1 相、FtsZ 阻害薬 1 剤（TXA709）が第 1 相試験段階にある。これらの 6 剤の革新的抗微生物薬（タニボルバクタムおよび VNRX-7145 とセフチブテンの併用）のうち、重要なグラム陰性菌の 1 種以上を標的とするものは 2 剤のみである。この 2 剤はいずれもボロン酸 BLI と β -ラクタムの併用であり、この BLI は新規化学物質クラスに属するものの、機能面からみて、臨床使用されると他の BLI クラスとの交差耐性がある程度生じると予測される。この 6 つの革新的化合物のうち、4 つは OPP を標的とする。そのうち、新規細菌トポイソメラーゼ II 阻害薬 2 剤（ゾリフロダシンおよびゲボチダシン）は、化学的に明確に異なるが同じ酵素を標的とする。他のトポイソメラーゼ II 阻害薬との交差耐性の可能性に関する情報はほとんどないが、ゲボチダシンについては交差耐性が若干報告されている（上記第 3 章参照）。

結論として、WHO のイノベーション基準の 1 つ以上を満たすと同時に重要なグラム陰性菌を標的とする抗菌薬の開発には重大な空白領域がある。

抗 TB 薬臨床抗菌薬パイプラインは革新性が比較的高く、抗菌薬 7 剤（53%）がイノベーション基準を 1 つ以上満たし、新規化学物質クラスに属する。そのうち 4 剤は、細胞壁合成にとって重要な DprE1 を阻害する。CDI に対しては、5 製品がパイプラインに含まれており、そのうち 4 剤は革新的であり、うち 2 剤は 4 つのイノベーション基準すべてを満たす。

全体として、直接作用型小分子の（「従来型」）臨床パイプラインは、依然として既存クラスの改善が中心となっている。既存の交差耐性を克服するには、さらに多くの新規クラスの抗菌薬が必要である。これには、新規標的に対応し新規 MoA を有する抗菌薬（144）、または（少なくとも変異による）耐性発現が低レベルであることを他の仕組みによって保証するとともに細胞の浸透性または薬剤排出回避を促進する特性を有する抗菌薬が含まれる。

しかし、新たな結合部位と新たな MoA を有する新規化学構造を発見することは、科学的に困難である。課題としては、一段階耐性を回避できるように複数の結合部位を持ち、薬剤排出ポンプによって直ちに排出されることなくグラム陰性細菌の細胞壁外層を通過する化合物を発見することが挙げられる。もう 1 つの一般的な問題は、細菌を死滅させるか増殖を阻害するために必要となる高い濃度が毒性をもたらす可能性である。

5.4. 非従来型アプローチの多様性

非従来型抗菌薬は、その多様で新しい MoA を通じて、従来型抗菌薬に対する耐性を誘発する選択圧を低下させる可能性がある（図 8）。

図 8. 臨床パイプラインに含まれる非従来型抗菌薬の概要



34 の非従来型薬剤のうち 2 剤が NDA/MAA 段階にある。しかし、大多数は早期の臨床段階にあり、その多くはパイプラインに沿って進むにつれて、あるいはもし進むとすれば、開発上の問題に直面する可能性が高い。さらに、非従来型薬剤の 90% 超 ($n = 30$) が病原体特異的戦略を取っており、その大部分が *S. aureus* ($n = 7$) および *C. difficile* ($n = 12$) を標的とする。この選択傾向は前臨床空間でも認められており、このように標的が限定されている薬剤を最適に使用するには診断の可用性が十分であることが必要である。しかし、専門医療施設外では診断の可用性が欠如していることが多く、低リソース環境ではこの点が課題となる (107, 145)。

現在も引き続き使用されている従来型抗菌薬に代わって使用できるか、このような抗菌薬と相補的および相乗的に使用できる革新的アプローチには、AMR を抑制できる可能性がある。従来型製品は耐性が出現するまでの寿命が限られており、適正使用対策によってその価値を保つという現行のシナリオに非従来型アプローチを導入することで、これまでとは異なる角度から AMR に取り組む機会が得られると思われる。

5.5. 活気があるものの変動性が大きい前臨床パイプライン

全体として、前臨床パイプラインのプロジェクトは地理的に広く分布しており、MoA が大きく異なる製品がその特徴である。焦点は引き続き重要なグラム陰性病原菌に当てられており、単一の病原体を標的とする狭域スペクトルの薬剤へと移行している。これらの薬剤をさらに開発するには、迅速診断の普及および臨床開発戦略の進展が必要となる。

前臨床パイプラインには活気と革新性があり、さまざまなアプローチで WHO の優先病原体リストにある細菌を標的とする広範囲の医薬品開発プロジェクトが含まれる。しかし、プログラムは入れ替わりが早いいため、その進展は予測不能である。

5.6. 見通し

従来の研究開発モデルに基づく平均的な進展率および開発期間を考慮すると、現行のパイプラインで今後数年間に生み出される新規の革新的抗微生物薬は少数であると思われる (4)。

5.7. 現在の臨床研究開発状況に存在するギャップと制約

開発中の従来型抗菌薬は、AMR がもたらす極めて大きな脅威に適切に対処するには不十分であり、現行の抗菌薬に対して広い耐性スペクトルを有する病原体に対応できる製品の開発には大きな空白領域が存在する。

重要な病原体（CRAB、CRAP、CRE）に対応する製品は、承認済みの製品では 1 剤のみであり、開発中の抗菌薬でも少数である。さらに、これらの薬剤の多くは β -ラクタムと BLI を併用している。蔓延し続ける MBL を標的とする薬剤はほとんどない。したがって、治療の標的という面では、このパイプラインは MDR である *A. baumannii* および *P. aeruginosa* に対して依然として極めて不十分であり、この 2 つの重要な病原体に対処する革新的な候補化合物は存在しない。

外来治療に適切な経口製剤で最適化された小児用製剤が存在するものは、臨床パイプライン全体で全般的に欠如している。

6

方法



6. 方法

抗菌薬臨床開発パイプラインの評価は、臨床医、微生物学者ならびに抗微生物薬の研究開発、PK/PD および AMR の専門家と構成される WHO 抗菌薬治療研究開発諮問グループの支援を受け、WHO 事務局を通して実施した（謝辞を参照）。2 日間のバーチャル諮問グループ会議（2021 年 11 月 29～30 日）において、専門家は組み入れ／除外基準およびイノベーション基準のレビューを行い、各薬剤をこれらの基準に照らして評価した。特定の機関と利益相反（付録 1）を有する諮問グループのメンバーは、この議論から除外した。本報告書とともに提供された全抗菌薬の評価草案を、発表前に諮問グループの全メンバーに回覧しフィードバックを求めた。

6.1. 臨床パイプライン分析

6.1.1. 適用範囲および組み入れ／除外基準

今回のレビューでは、第 1～3 相にあり、いずれの国でもヒトへの使用が承認されていない従来型抗菌薬と非従来型抗菌薬、ならびに 2017 年 7 月 1 日以降に承認された抗菌薬を取り上げる。このレビューの対象は、WHO 優先病原体（図み 1）、*M. tuberculosis* または *C. difficile* に起因する細菌感染症の治療に使用できる可能性があり、特異的な抗菌作用を有する抗菌薬に限定する。本報告書では以下の定義を使用する（1）。

- **従来型抗菌薬**とは、細菌の増殖に必要な成分を標的として細菌の増殖を直接阻害するか（静菌）、細菌を死滅させる（殺菌）小分子である。
- **非従来型抗菌薬**とは、直接作用型小分子以外のものであり、細菌感染症を治療および予防し薬剤耐性の発現や拡大を予防するさまざまなアプローチを含む。

目的が変更された抗菌薬は、主適応が感染症とは異なる治療領域にある場合、本レビューに含める。

従来型および非従来型薬剤は、構造および開発目標によってさらに細分される（表 12）。

表 12. 従来型および非従来型抗菌薬の構造と開発目標

	従来型	非従来型
構造	小分子	小分子とは異なるすべてのもの。抗体、バクテリオファージ、リシン、ライブ生物学的製剤、オリゴヌクレオチドなどが含まれる*（3.4、「非従来型抗菌薬」を参照）。
開発目標	増殖の阻害（静菌）または細菌の死滅（殺菌）を目的として直接作用させることで治療または予防する。	増殖を阻害できるか細菌を死滅できる他のアプローチによる細菌感染症の治療または予防：耐性の発現または拡大の防止、マイクロバイオームの状態改善／回復、耐性拡大の遅延。

*抗微生物ペプチドは、本報告書の臨床パイプラインのレビューでは非従来型薬剤に含める。

出典：Rex et al.(145).

この分析には以下は含めない。

- ワクチン
- 局所除菌薬
- 非特異的無機物質
- 生物兵器防衛剤
- 全身用（注射剤または経口剤）または吸入用ではなく、局所用（クリームまたは点眼剤など）としてのみ開発された薬剤
- 既存の治療薬の新規剤形
- 開発が終了したか、企業のパイプラインに含められなくなったか、3年間（2018年11月1日より）開発が更新されていない抗菌薬。

増強薬（抗微生物薬の効果を増強するが、それ自体は抗菌薬ではない分子）と抗菌薬との固定用量配合剤は、新規化学成分を含有する場合にのみ含める。

既承認抗菌薬の適応拡大は今回の改訂には含めない。

この分析には、現在開発中の薬剤または2017年7月1日以降に承認された薬剤のみを含める。臨床開発の進捗や活動が3年以上記録されていないものは別表に記載する。企業の開発パイプラインに含められなくなった、または2017年以前に開発が終了した薬剤は除外する。データの主な情報源の1つは臨床試験レジストリであるが、すべての試験が登録されているわけではなく、完了した試験の結果は必ずしも公表されない。したがって、すべての企業および機関に対し、WHOの臨床試験レジストリ国際基準に従い、国際臨床試験レジストリプラットフォーム（ICTRP）を通じて臨床試験を登録することを奨励する（146）。また、ランダム化対照試験（RCT）の方法および結果を共有し、各自の製品パイプラインを企業ウェブサイトに掲載し、参考文献とともに更新することを奨励する。

6.1.2. 検索戦略

この2021年臨床パイプライン更新情報は、2017年に発行された *Antibacterial agents in clinical development* および2018年、2019年、2020年の更新版に基づく（147–149）。この一連の文書は次第に発展を遂げ、2019年以降は前臨床開発中の抗菌薬を含め、2020年以降は臨床および前臨床開発中の非従来型薬剤を含めるとともに従来型薬剤のイノベーション評価を含めるようになった。

開発中の薬剤に関する情報はさまざまな情報源から収集した。カットオフポイントは2021年11月1日であり、それ以降は薬剤の追加または削除は行わなかった。組み入れ基準を満たしたすべての薬剤を含めた。化合物名および同義語（研究番号および商品名）により出版物の照合確認を行い、重複しているものは除外した。一部のデータ源からは、国の違いまたは適応の違いにより異なる開発段階が報告された。このような薬剤については、最も進んだ開発段階を今回の臨床パイプライン更新版に記載し、脚注を付けた。

分析対象のデータはデスクトップ調査を通じて収集したほか、この分野で活動している製薬企業のさまざまな団体、グローバル、または地域の公的／私的資金提供者、ならびに財団を含む関連のステークホルダーからも収集した（謝辞を参照）。

情報源の調査は以下の方法で行った。

- 臨床抗菌薬パイプラインに関する学術論文（2020年9月1日から2021年11月1日までに発表されたレビュー論文。検索語：“antibacterial pipeline” OR “antibiotic pipeline”）をPubMedならびに学会の抄録およびポスターから検出した。入手可能なデータが限られていた第1相の薬剤については、企業ウェブサイトの情報を使用し、諮問グループが組み入れの信頼性を評価した。
- 医薬品アクセス財団の *Antimicrobial resistance benchmark* を参照した。
- ICTRP および ClinicalTrials.gov を検索した。
- WHO のオブザーバトリーと共同で、商用データベース AdisInsight を検索した。
- 日本およびロシア連邦の国内専門家とともに、的を絞ったデスクトップ検索を実施した。さらに、WHO の前臨床データコールに回答した企業（BEAM Alliance、CARB-X、および Novo Holdings REPAIR Impact Fund）に接触した（謝辞を参照）。

- TB に対する使用を目的として開発された薬剤は、TB パイプラインに関する既報のレビュー、特に Stop TB Partnership Working Group on New TB Drugs および TB アライアンスによるレビューから特定した。

この検索戦略は、2017 年、2019 年および 2020 年の WHO 報告書に詳述されている（147, 149, 150）。

6.1.3. 優先病原体とイノベーション基準に基づく活動評価

WHO の優先病原体およびイノベーション基準に基づく活動のエビデンスは、査読付き出版物から検出した。開発初期の薬剤については、学会での口頭発表やポスター発表から得た情報および開発者が公表している情報も使用した。公開されており、科学的に妥当であると諮問グループが判断した情報のみを考慮に入れた。

期待される活動を裏付けるエビデンスは、開発段階が進むにつれて増えていく。最初のエビデンスは通常、in vitro 実験から得られる。その後、申請する適応やより広範な適応に対応する動物疾患モデルを用いた前臨床試験の結果が得られる。臨床相に進むと、通常、健康なヒトにおける安全性および忍容性のデータ、次いで用量反応および有効性のデータが得られる。高度な in silico シミュレーションも、臨床開発および前臨床開発を支援するために用いられる。

6.1.3.1. 優先病原体に期待される活性

WHO 優先病原体に対する活性について、in vitro データおよび in vivo データ（入手可能な場合）を検討した。活性の評価において、諮問グループは、公表されている MIC および薬物動態に基づいて、特定の細菌に対して薬剤が臨床的に活性である可能性があるかを判断した。PK/PD データが入手できる場合には、前臨床的または臨床的有効性に関する情報に加えて評価時に考慮した。In vitro で活性を示したが、関連の適応で開発が行われていない薬剤については、各病原体に対する活性の評価は行わなかった。

データが決定的でなかった薬剤については、諮問グループは「活性の可能性がある」に分類し、疑問符付きとした。特定の病原体に対する活性についてデータがほとんど、または全くない薬剤は、同じクラスの薬剤が活性を有することが知られている病原体に対して「活性の可能性がある」とした（151）。

6.1.3.2. イノベーション

既存の抗微生物薬との交差耐性が知られていない薬剤は、革新的とみなした。この文脈に沿って、交差耐性はクラス内の交差耐性と定義する。この耐性は、遺伝的に定義された病原体の多様なパネルに対する系統的な in vitro 感受性試験と、変異の遺伝的特徴解析および分子の構造解析を組み合わせて測定できる。ある抗菌薬クラスの代表的薬剤に対して耐性を有する細菌株において、同じクラスの新規誘導体の MIC が野生株と比較して高い場合、この MIC の上昇が臨床的ブレイクポイントを下回っていても交差耐性とされる。

交差耐性の不在を示す代理予測因子についても評価を行った。これを以下に示す（152）。

- 新規クラス（新規骨格）
- 新規標的（新規結合部位）
- 新規 MoA

臨床開発中であるか最近承認された薬剤を、それぞれ 4 つのイノベーション基準に照らして評価した。

製品がイノベーション基準を満たさない場合でも、個別の患者に対しては、必ずしも臨床的有用性を示さないわけではない。例えば、標準治療を改善する安全性プロファイル、侵襲性が低い投与経路（静注投与と経口投与など）、臨床的転帰の改善、または優先病原体に対する活性の増大などが改善につながる可能性があるが、これは臨床試験で証明する必要がある。ただし、既存品の製剤最適化については本報告書では検討しない。

6.2. 前臨床パイプラインのレビュー

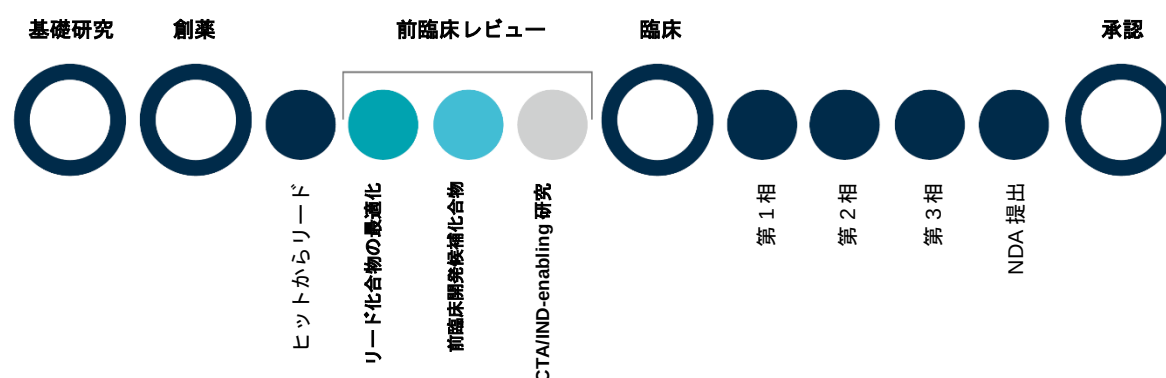
6.2.1 適用範囲および組み入れ／除外基準

このレビューでは、WHO 優先病原体（ボックス 1）、*M. tuberculosis* a および *C. difficile* を標的とする抗菌薬のうち、リード化合物最適化（ヒット後展開）段階にある前臨床候補化合物、または正式な IND/CTA 段階にある抗菌薬（管轄の規制当局が IND/CTA を使用しない場合、ヒトを対象とした試験が開始された抗菌薬）に焦点を当てる（図 9）。

本レビューには従来型および非従来型アプローチの両者を含める。これには、直接作用型抗菌薬、間接作用型抗菌薬、小分子、大分子、抗毒性薬、バイオフィルム阻害薬、増強薬、マイクロバイーム調節剤、免疫調節薬、動物用からヒト用に目的が変更された非抗微生物薬および抗微生物薬、除菌薬、併用療法が含まれる。

本レビューには、ワクチン、診断薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、抗寄生虫薬は含めない。創傷ケア剤、非特異的支持療法、医療機器、工業用または動物用の薬剤も含めなかった。臨床相および前臨床相で強く懸念されている抗微生物薬耐性病原菌に対するワクチンは、これに特化した WHO 報告書に示す（153）。

図 9. 従来型医薬品の開発段階。本報告書に含めた前臨床相は赤字で示す



リード化合物の最適化：リード化合物の in vitro および in vivo 反復スクリーニングを実施し適切な薬理学的、安全性および薬物動態プロファイルを有する候補化合物を 1 つ以上特定し、前臨床開発に進める。**前臨床候補化合物**：リード化合物のうち、初期毒性試験に合格し、十分な安全性プロファイルが証明され、薬理学的有効性に関する適切な理解と組み合わせることで前進が保証されるもの。**CTA/IND-enabling 研究**：ADME（吸収、分布、代謝、排泄）試験および GLP（医薬品の安全性に関する前臨床試験の実施基準）に従う毒性試験を含む試験、ならびにヒト臨床試験の開始許可を規制当局から得るために必要な製剤および製造法の開発。CTA/IND：治験申請／治験薬、NDA：新薬承認申請。

6.2.2 データ収集

WHO のオンラインコールが 2021 年 9 月 30 日～10 月 30 日に実施され（154）、一次データが得られた。前臨床開発中の製品について、的を絞った検索を日本およびロシアで実施した。これらのデータを、Beam Alliance、CARB-X、Novo Holdings REPAIR Impact Fund などから得た情報で補足した。さらに、2020 年の分析で明らかになったプログラムをデスクレビューでチェックし、必要な場合には更新情報を電子メールで要請した。提示するデータは、機関の自己申告によるものである。可能な場合には、WHO は出版物、学会の抄録またはポスター、機関のウェブサイト、およびパブリックドメインにあるその他の情報を通じてデータを確認した。

6.3. 方法上の考慮事項

6.3.1. データ品質の変動性

本報告書の目的は、公表されているデータに基づいて、2021 年の臨床および前臨床開発活動の完全で正確な全体像を示すことである。可能な限り完全な分析を行うべく尽力し、査読付きの出版物に基づいて評価を行ったが、データの入手可能性、品質および量は常に変動しており、特に開発の初期段階にある製品については変動が大きい。

一連の情報源を用いて開発中の製品に関する情報を得た。検索した公開データベース（査読付き文献、特許、臨床試験）のいずれも、本報告書に最終的に含めた全製品を網羅するものではなかった。医薬品開発プロジェクト、特に初期段階の製品に関する知識を得るには、この分野の専門家から得られた非公式な情報（学会およびビジネス会議での口頭発表およびポスター発表を含む）にある程度頼らざるを得ない。このような製品については、製品情報が公表された場合にのみ考慮に入れた。

臨床試験の透明性に関する WHO の見解に反して、パイプラインに含まれる製品の一部はいずれの臨床試験レジストリにも登録されておらず、試験完了後 12 ヶ月以内に結果を開示することが奨励されているものの、多くの試験の発表がこの期間内に行われていなかった。開発が進んでいた薬剤の一部については、開発初期段階および RCT の重要なデータが得られず、評価が困難であった。抗菌薬開発への公的（および私的）投資には、肯定的な結果と否定的な結果の両方を発表することで臨床試験の透明性基準を遵守する義務を含めることが不可欠である。

データの不均衡は、優先病原体に対して期待される活性を評価する妨げとなった。一部の薬剤についてはピアレビュー付きの活性評価が行われたが、他の薬剤については公表されている企業情報を使用するか、公表データがない場合には類似の構造を有する他の薬剤との比較を行った。

イノベーションの評価にも一定の限界があった。抗微生物薬耐性の観点から、既知の交差耐性の不在はイノベーションの最も適切な基準である。新規の化学的骨格、新規の標的／結合部位、新規の MoA は「代理マーカー」であり、交差耐性の不在を示す優れた予測因子である。これらの理由から、この 4 つの側面を各化合物について別個に評価した。一部の化合物では、情報が不足しており（構造未公表など）、詳細な評価を行えなかった。開発者は、既存のクラスとの交差耐性を明確にし、特徴付けを行うように特に努力する必要がある。この情報を入手できた場合には、化合物の正確な分類が可能であった。

6.3.2. 限界

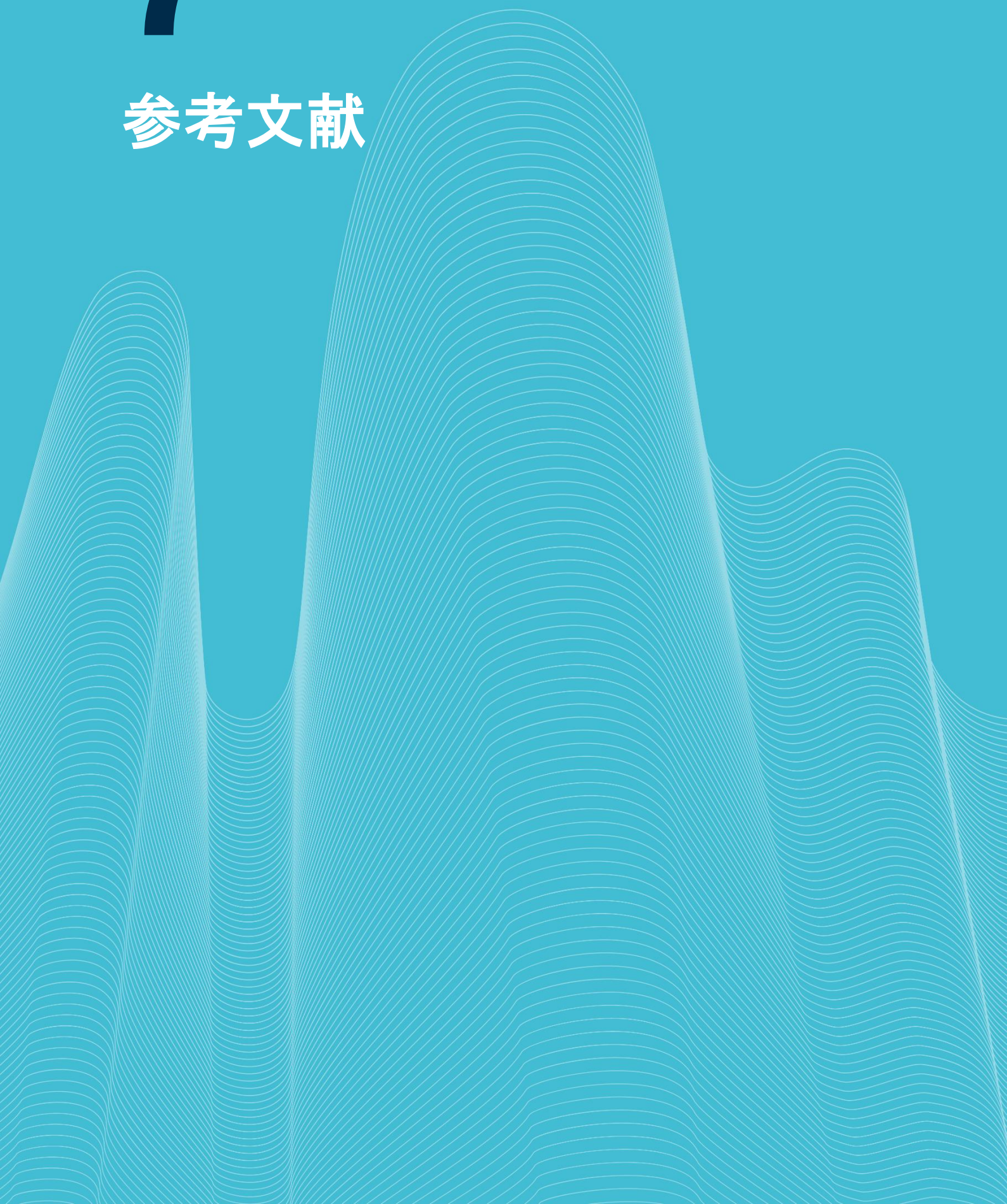
臨床抗菌薬パイプラインの分析には一定の限界があり、その理由としてパブリックドメインで入手できるデータや WHO の研究開発技術的諮問グループからのインプットの使用（選択バイアスが生じる可能性がある）などが挙げられる。この限界への対処として、WHO の公平な最終判断に従い、日本、ロシア連邦および周辺諸国で開発中の候補薬剤を把握する追加努力により、より包括的なグローバル分析を確保した。他にも、諮問グループの地理的代表的拡大やジェンダーバランスなど、的を絞った取り組みを今後の更新でも引き続き考慮に入れる。WHO の手順規則に従って諮問グループのメンバーを定期的に審査し調整する。

前臨床パイプラインの分析および評価は、WHO の公式データコールを通じて個々の開発者が提出するデータに大きく依存する。徹底したデータクリーニングを実施した。他の情報源を利用できる場合には追加情報を得るために使用し、あるいは開発者に連絡して提出データに欠如している情報を明確化するか補填するように求めた。開発中の分子の一部については臨床データおよび詳細データが得られず、このような場合には個々のプロジェクトの細菌標的や革新性について独立した評価は実施しなかった。このレビューは、完全な分析ではなく、スナップショットとみなす必要がある。

すべての個人または企業に対し、臨床試験登録に関する WHO の国際基準に従って ICTRP を用いて臨床試験を登録することを奨励する。WHO 事務局は、本報告書に記載されたデータへの追加情報やフィードバックを歓迎する。今後の出版物に組み入れられるように、これらの情報を antibacterialpipeline@who.int に送付されたい。

7

参考文献



参考文献

1. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Murray C, Ikuta K, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
3. Branch S, Agranat I. "New drug" designations for new therapeutic entities: new active substance, new chemical entity, new biological entity, new molecular entity. *J Med Chem*. 2014;7(21):8729-65.
4. A financial model for an impact investment fund for the development of antibacterial treatments and diagnostics: a user guide. Geneva: World Health Organization; 2020.
5. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
6. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Röttingen J, Klugman K et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*. 2016;387(10014):168-75.
7. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: World Health Organization; 2019.
8. G7 finance ministers' statement on actions to support antibiotic development. In: G7 UK [website]. London: UK Government; 2021 (<https://www.g7uk.org/g7-finance-ministers-statement-on-actions-to-support-antibiotic-development/>, accessed 14 March 2022).
9. SECURE: expanding sustainable access to antibiotics. In: GARDP [website]. Geneva: Global Antibiotic Research and Development Partnership; 2021 (<https://gardp.org/what-we-do/secure/>, accessed 14 March 2022).
10. The pathway to potential new TB treatments. In: TB Alliance [website]. New York: TB Alliance; 2021 (<https://www.tballiance.org/pathway-potential-new-tb-treatments>, accessed 14 March 2022).
11. Manjunatha U, Boshoff HI, Barry CE. The mechanism of action of PA-824: novel insights from transcriptional profiling. *Commun Integr Biol*. 2009;2(3):215-18.
12. Product development portfolio. In: Roche/Solutions. Basel: Roche; 2022 (<https://www.roche.com/solutions/pipeline/>, accessed 14 March 2022).
13. Bush K, Bradford P. β -Lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(8).
14. Ambler R. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc L B Biol Sci*. 1980;289(1036):321-31.
15. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(6):568-85.
16. Papp-Wallace K, Bonomo R. New β -lactamase inhibitors in the clinic. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(2):441-64.
17. Bush K. Game changers: new β -lactamase inhibitor combinations targeting antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *ACS Infect Dis*. 2018;4(2):84-87.
18. Nowak P, Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol*. 2016;54(2):61-74.
19. Pulzova L, Navratilova L, Comor L. Alterations in outer membrane permeability favor drug-resistant phenotype of *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist*. 2017;23(4):413-20.
20. Moradali M, Ghods S, Rehm B. Lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:39.
21. Hamilton-Miller J. Chemical and microbiologic aspects of penems, a distinct class of beta-lactams: focus on faropenem. *Pharmacotherapy*. 2003;23(11):1497-1507.
22. Barnes M, Kumar V, Bethel C, Moussa S, O'Donnell J, Rutter J et al. Targeting multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: sulbactam and the diazabicyclooctenone β -lactamase inhibitor ETX2514 as a novel therapeutic agent. *MBio*. 2019;10(2):e00159-19.
23. McLeod S, Moussa S, Hackel M, Miller A. In vitro activity of sulbactam-durlobactam against *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex isolates collected globally in 2016 and 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4):e02534-19.

24. Entasis Therapeutics announces positive topline results for sulbactam-durlobactam (SUL-DUR) from Phase 3 ATTACK trial. In: Entasis Therapeutics/Investors and media [website]. Waltham (MA): Entasis Therapeutics; 2021 (<https://investors.entasisx.com/node/8076/pdf>, accessed 14 March 2022).
25. Liu B, Trout R, Chu G, McGarry D, Jackson R, Hamrick J et al. Discovery of taniborbactam (VNRX-5133): a broad-spectrum serine- and metallo- β -lactamase inhibitor for carbapenem-resistant bacterial infections. *J Med Chem.* 2020;63(6):2789-2801.
26. Hamrick J, Docquier J, Uehara T, Myers C, Six D, Chatwin C et al. VNRX-5133 (taniborbactam), a broad-spectrum inhibitor of serine- and metallo- β -lactamases, restores activity of cefepime in Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):e01963-19.
27. Lasko MJ, Nicolau DP, Asempa TE. Clinical exposure-response relationship of cefepime/taniborbactam against Gram-negative organisms in the murine complicated urinary tract infection model. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(2):443-47.
28. Hernández-García M, García-Castillo M, Ruiz-Garbajosa P, Bou G, Siller-Ruiz M, Pitart C et al. In vitro activity of cefepime-taniborbactam against carbapenemase producing Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa isolates recovered in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;aac0216121.
29. Meletiadis J, Paranos P, Georgiou P, Vourli S, Antonopoulou S, Michelaki A et al. In vitro comparative activity of the new beta-lactamase inhibitor taniborbactam with cefepime or meropenem against Klebsiella pneumoniae and cefepime against Pseudomonas aeruginosa metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;58(5):106440.
30. Moya B, Barcelo I, Bhagwat S, Patel M, Bou G, Papp-Wallace K et al. WCK 5107 (zidebactam) and WCK 5153 are novel inhibitors of PBP2 showing potent " β -lactam enhancer" activity against Pseudomonas aeruginosa, including multidrug-resistant metallo- β -lactamase-producing high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(6):e02529-16.
31. Karlowsky J, Hackel M, Bouchillon S, Sahm D. In vitro activity of WCK 5222 (cefepime-zidebactam) against worldwide collected Gram-negative bacilli not susceptible to carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(12):e01432-20.
32. Bhagwat S, Hariharan P, Joshi P, Palwe S, Shrivastava R, Patel M et al. Activity of cefepime/zidebactam against MDR Escherichia coli isolates harbouring a novel mechanism of resistance based on four-amino-acid inserts in PBP3. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3563-67.
33. Livermore D, Mushtaq S, Warner M, Vickers A, Woodford N. In vitro activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(5):1373-85.
34. Sader H, Rhomberg P, Flamm R, Jones R, Castanheira M. WCK 5222 (cefepime/zidebactam) antimicrobial activity tested against Gram-negative organisms producing clinically relevant β -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(6):1696-1703.
35. Morinaka A, Tsutsumi Y, Yamada M, Suzuki K, Watanabe T, Abe T et al. OP0595, a new diazabicyclooctane: mode of action as a serine β -lactamase inhibitor, antibiotic and β -lactam "enhancer." *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(10):2779-86.
36. Doumith M, Mushtaq S, Livermore D, Woodford N. New insights into the regulatory pathways associated with the activation of the stringent response in bacterial resistance to the PBP2-targeted antibiotics, mecillinam and OP0595/RG6080. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2810-14.
37. In vitro activity of nacubactam, a novel dual action diazabicyclooctane, alone and with meropenem, against beta-lactamase-positive Enterobacteriaceae. In: IHMA/Publications/Posters [website]. Monthey: International Health Management Associates; 2018.
38. Mushtaq S, Vickers A, Woodford N, Haldimann A, Livermore D. Activity of nacubactam (RG6080/OP0595) combinations against MBL-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(4):953-60.
39. Okujava R, Garcia-Alcalde F, Haldimann A, Zampaloni C, Morrissey I, Magnet S et al. 1359. Activity of meropenem/nacubactam combination against Gram-negative clinical isolates: ROSCO Global Surveillance 2017. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(Suppl 1):S416.
40. Hecker S, Reddy K, Lomovskaya O, Griffith D, Rubio-Aparicio D, Nelson K et al. Discovery of cyclic boronic acid QPX7728, an ultrabroad-spectrum inhibitor of serine and metallo- β -lactamases. *J Med Chem.* 2020;63(14):7491-7507.
41. Nelson K, Rubio-Aparicio D, Sun D, Dudley M, Lomovskaya O. In vitro activity of the ultrabroad-spectrum-beta-lactamase inhibitor QPX7728 against carbapenem-resistant Enterobacterales with varying intrinsic and acquired resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(8):e00757-20.

42. Lomovskaya O, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Sun D, Tsivkovski R, Castanheira M et al. In vitro activity of the ultrabroad-spectrum beta-lactamase inhibitor QPX7728 in combination with multiple beta-lactam antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(6):e00210-21.
43. Lomovskaya O, Tsivkovski R, Sun D, Reddy R, Totrov M, Hecker S et al. QPX7728, an ultra-broad-spectrum B-lactamase inhibitor for intravenous and oral therapy: overview of biochemical and microbiological characteristics. *Front Microbiol*. 2021;12:697180.
44. Butler MS, Gigante V, Sati H, Paulin S, Al-Sulaiman L, Rex JH, Fernandes P, Arias CA, Paul M, Thwaites GE, Czaplewski L, Alm RA, Lienhardt C, Spigelman M, Silver LL, Ohmagari N, Kozlov R, Harbarth S, Beyer P. Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(3):e0199121.
45. Grossman T. Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(4):a025387.
46. Lye SC. From molds to molecules: the development of tetracycline antibiotics and the transformation of the pharmaceutical industry, 1943-1963 [thesis]. Cambridge (MA): Harvard University; 1998.
47. Huband MD, Thompson JD, Gurung ND, Liu Q, Li L, Zhang J et al. Activity of the novel aminomethylcycline KBP-7072 and comparators against 1,057 geographically diverse recent clinical isolates from the SENTRY surveillance program, 2019. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(1):e0139721.
48. Huband M, Mendes R, Pfaller M, Lindley J, Strand G, Benn V et al. In vitro activity of KBP-7072, a novel third-generation tetracycline, against 531 recent geographically diverse and molecularly characterized *Acinetobacter baumannii* species complex isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(5):e02375-19.
49. Pfaller MA, Li L, Liu Q, Zhang J, Huband MD, Lindley JM et al. In vitro activity of a novel aminomethylcycline antibacterial (KBP-7072), a third-generation tetracycline, against clinical isolates with molecularly characterized tetracycline resistance mechanisms. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;14(3):dlab177.
50. Wangkheimayum J, Paul D, Dhar D, Nepram R, Chetri S, Bhowmik D et al. Occurrence of acquired 16S rRNA methyltransferase-mediated aminoglycoside resistance in clinical isolates of Enterobacteriaceae within a tertiary referral hospital of northeast India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6):e01037-16.
51. Wray C, Hedges R, Shannon K, Bradley D. Apramycin and gentamicin resistance in *Escherichia coli* and salmonellas isolated from farm animals. *J Hyg*. 1986;97(3):445-56.
52. Juhas M, Widlake E, Teo J, Huseby D, Tyrrell J, Polikanov Y et al. In vitro activity of apramycin against multidrug-, carbapenem- and aminoglycoside-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(4):944-52.
53. Wilson D, Schlunzen F, Harms J, Starosta A, Connell S, Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(36):13339-44.
54. Wu J, Wu H, Wang Y, Chen Y, Guo B, Cao G et al. Tolerability and pharmacokinetics of contezolid at therapeutic and supratherapeutic doses in healthy Chinese subjects, and assessment of contezolid dosing regimens based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Clin Ther*. 2019;41(6):1164-74.e4.
55. Gupta P, Kannan K, Mankin AS, Vázquez-Laslop N. Regulation of gene expression by macrolide-induced ribosomal frameshifting. *Mol Cell*. 2013;52(5):629-42.
56. Kannan K, Kanabar P, Schryer D, Florin T, Oh E, Bahroos N et al. The general mode of translation inhibition by macrolide antibiotics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(45):15958-63.
57. Dinos G. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*. 2017;174(18):2967-83.
58. Zhanel G, Walters M, Noreddin A, Vercaigne L, Wierzbowski A, Embil J et al. The ketolides: a critical review. *Drugs*. 2002;62(12):1771-1804.
59. Fernandes P, Martens E, Bertrand D, Pereira D. The solithromycin journey - it is all in the chemistry. *Bioorg Med Chem*. 2016;24(24):6420-28.
60. McGhee P, Clark C, Kosowska-Shick K, Nagai K, Dewasse B, Beachel L et al. In vitro activity of CEM-101 against *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* with defined macrolide resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):230-38.
61. Flamm R, Rhomberg P, Sader H. Activity of the novel lactone ketolide nafithromycin (WCK4873) against contemporary clinical bacteria from a global surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12):e01230-17.
62. Fàbrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microb Biotechnol*. 2009;2(1):40-61.
63. Bax B, Chan P, Eggleston D, Fosberry A, Gentry D, Gorrec F et al. Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature*. 2010;466(7309):935-40.

64. Lahiri S, Kutschke A, McCormack K, Alm R. Insights into the mechanism of inhibition of novel bacterial topoisomerase inhibitors from characterization of resistant mutants of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5278-87.
65. Bradford P, Miller A, O'Donnell J, Mueller J. Zoliflodacin: an oral spiropyrimidinetrione antibiotic for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, including multi-drug-resistant isolates. *ACS Infect Dis*. 2020;6(6):1332-45.
66. Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, Hook EW, Seña AC, Long J et al. Single-dose zoliflodacin (ETX0914) for treatment of urogenital gonorrhea. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1835-45.
67. Unemo M, Ringlander J, Wiggins C, Fredlund H, Jacobsson S, Cole M. High in vitro susceptibility to the novel spiropyrimidinetrione ETX0914 (AZD0914) among 873 contemporary clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates from 21 European countries from 2012 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5220-25.
68. Alm R, Lahiri S, Kutschke A, Otterson L, McLaughlin R, Whiteaker J et al. Characterization of the novel DNA gyrase inhibitor AZD0914: low resistance potential and lack of cross-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(3):1478-86.
69. Overcash JS, Tiffany CA, Scangarella-Oman NE, Perry CR, Tao Y, Hossain M et al. Phase 2a pharmacokinetic, safety, and exploratory efficacy evaluation of oral gepotidacin (GSK2140944) in female participants with uncomplicated urinary tract infection (acute uncomplicated cystitis). *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(7):e00199-20.
70. O'Riordan W, Tiffany C, Scangarella-Oman N, Perry C, Hossain M, Ashton T et al. Efficacy, safety, and tolerability of gepotidacin (GSK2140944) in the treatment of patients with suspected or confirmed Gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6):e02095-16.
71. Taylor S, Morris D, Avery A, Workowski K, Batteiger B, Tiffany C et al. Gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea: a phase 2, randomized, dose-ranging, single-oral dose evaluation. *Clin Infect Dis*. 2018;67(4):504-12.
72. Payne D, Miller W, Berry V, Brosky J, Burgess W, Chen E et al. Discovery of a novel and potent class of FabI-directed antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(10):3118-24.
73. Yao J, Maxwell J, Rock C. Resistance to AFN-1252 arises from missense mutations in *Staphylococcus aureus* enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI). *J Biol Chem*. 2013;288(51):36261-71.
74. Yao J, Rock C. Resistance mechanisms and the future of bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) antibiotics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(3):a027045.
75. Parsons J, Frank M, Subramanian C, Saenkhom P, Rock C. Metabolic basis for the differential susceptibility of Gram-positive pathogens to fatty acid synthesis inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(37):15378-83.
76. Wittke F, Vincent C, Chen J, Heller B, Kabler H, Overcash J et al. Afabacin, a first-in-class antistaphylococcal antibiotic, in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: clinical noninferiority to vancomycin/linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(10):e00250-20.
77. Kaplan N, Albert M, Awrey D, Bardouniotis E, Berman J, Clarke T et al. Mode of action, in vitro activity, and in vivo efficacy of AFN-1252, a selective antistaphylococcal FabI inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5865-74.
78. Lamm R, Rhomberg P, Kaplan N, Jones R, Farrell D. Activity of Debio1452, a FabI inhibitor with potent activity against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp., including multidrug-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):2583-87.
79. Tsuji B, Harigaya Y, Lesse A, Forrest A, Ngo D. Activity of AFN-1252, a novel FabI inhibitor, against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model simulating human pharmacokinetics. *J Chemother*. 2013;25(1):32-35.
80. Araújo-Bazán L, Ruiz-Avila LB, Andreu D, Hucacas S, Andreu JM. Cytological profile of antibacterial FtsZ inhibitors and synthetic peptide MciZ. *Front Microbiol*. 2016;7:1558.
81. Kusuma KD, Payne M, Ung AT, Bottomley AL, Harry EJ. FtsZ as an antibacterial target: status and guidelines for progressing this avenue. *ACS Infect Dis*. 2019;5(8):1279-94.
82. Lepak AJ, Parhi A, Madison M, Marchillo K, VanHecker J, Andes DR. In vivo pharmacodynamic evaluation of an FtsZ inhibitor, TXA-709, and its active metabolite, TXA-707, in a murine neutropenic thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6568-74 (<https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01464-15>, accessed 16 March 2022).
83. Ma Z, Lynch A. Development of a dual-acting antibacterial agent (TNP-2092) for the treatment of persistent bacterial infections. *J Med Chem*. 2016;59(14):6645-57.
84. Robertson G, Bonventre E, Doyle T, Du Q, Duncan L, Morris T et al. In vitro evaluation of CBR-2092, a novel rifamycin-quinolone hybrid antibiotic: studies of the mode of action in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(7):2313-23.

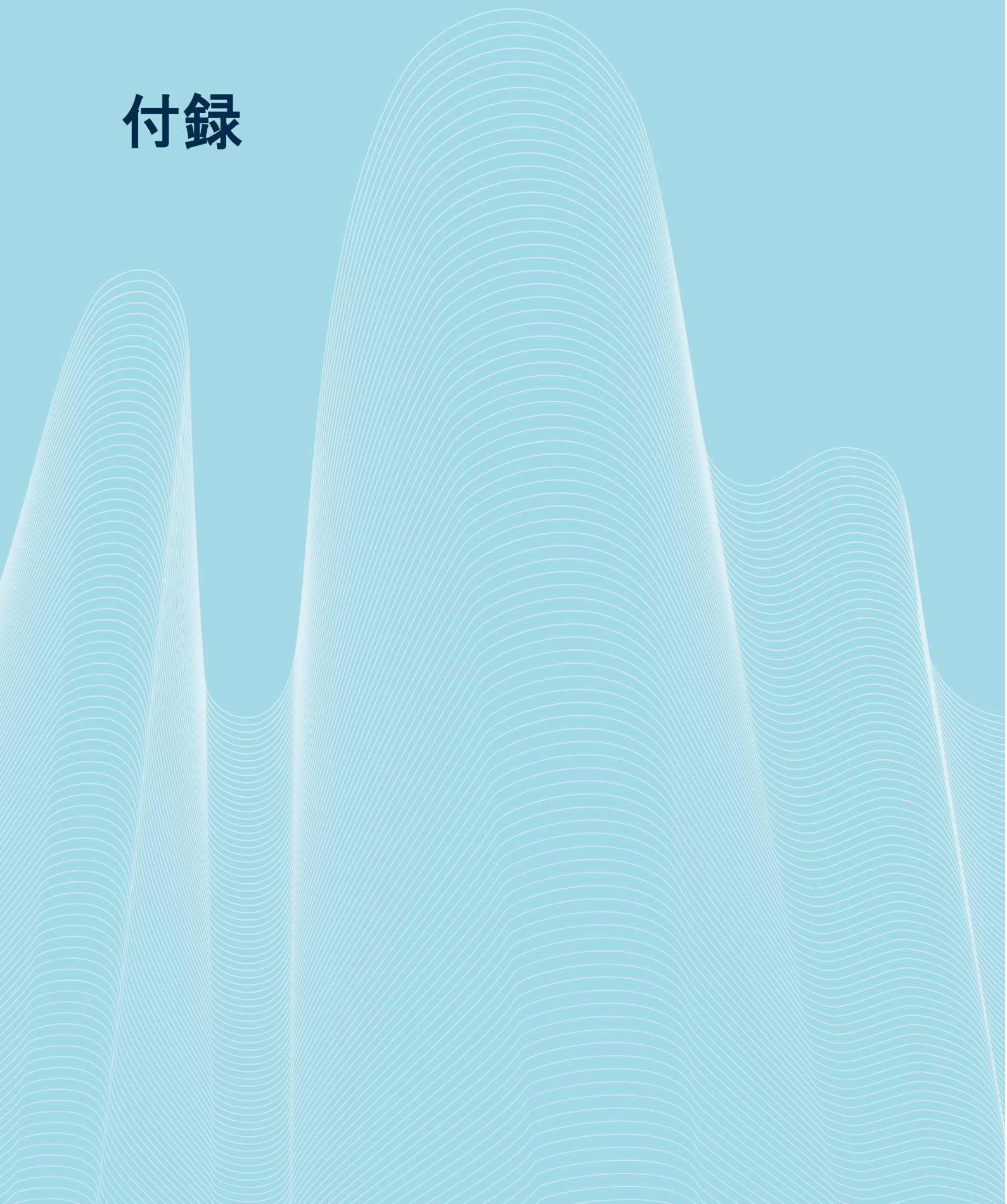
85. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1):R27.
86. Brown P, Abbott E, Abdulle O, Boakes S, Coleman S, Divall N et al. Design of next generation polymyxins with lower toxicity: the discovery of SPR206. *ACS Infect Dis*. 2019;5(10):1645-56.
87. Lepak AJ, Wang W, Andes DR. Pharmacodynamic evaluation of MRX-8, a novel polymyxin, in the neutropenic mouse thigh and lung infection models against Gram-negative pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(11):e01517-20.
88. Livermore DDM, Mushtaq S, Warner M, Zhang J, Maharjan S, Doumith M et al. Activities of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(1):390-94 (<https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00756-10>, accessed 16 March 2022).
89. Alm R, Johnstone M, Lahiri S. Characterization of Escherichia coli NDM isolates with decreased susceptibility to aztreonam/avibactam: role of a novel insertion in PBP3. *J Antimicrob Chemother*. 2018;70(5):420-28.
90. Shields R, Doi Y. Aztreonam combination therapy: an answer to metallo- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis*. 2020;71:1099-1101.
91. Trebosc V, Kemmer C, Lociuo S, Gitzinger M, Dale G. Rifabutin for infusion (BV100) for the treatment of severe carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections. *Drug Discov Today*. 2021;26(9):2099-2104.
92. Phillips M, Wald-Dickler N, Loomis K, Luna B, Spellberg B. Pharmacology, dosing, and side effects of rifabutin as a possible therapy for antibiotic-resistant Acinetobacter infections. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(11):ofaa460.
93. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
94. Working Group on New TB Drugs. GSK-286. In: New TB drugs/Pipeline. New York: Stop TB Partnership; 2021 (<https://www.newtbdrugs.org/pipeline/compound/gsk-286>, accessed 16 March 2022).
95. Sholeh M, Krutova M, Forouzesh M, Mironov S, Sadeghifard N, Molaeipour L et al. Antimicrobial resistance in Clostridioides (Clostridium) difficile derived from humans: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):158 (<https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-020-00815-5>, accessed 16 March 2022).
96. Mann J, Taylor PW, Dorgan CR, Johnson PD, Wilson FX, Vickers R et al. The discovery of a novel antibiotic for the treatment of Clostridium difficile infections: a story of an effective academic-industrial partnership. *Medchemcomm*. 2015;6(8):1420-26 (<http://xlink.rsc.org/?DOI=C5MD00238A>, accessed 16 March 2022).
97. Cho J, Crotty M, Pardo J. Ridinilazole: a novel antimicrobial for Clostridium difficile infection. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(2):134-40.
98. Vickers R, Tillotson G, Nathan R, Hazan S, Pullman J, Lucasti C et al. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2017;10(7):735-44.
99. Carlson T, Endres B, Bassères E, Gonzales-Luna A, Garey K. Ridinilazole for the treatment of Clostridioides difficile infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(4):303-10.
100. Bassères E, Endres B, Khaleduzzaman M, Miraftabi F, Alam M, Vickers R et al. Impact on toxin production and cell morphology in Clostridium difficile by ridinilazole (SMT19969), a novel treatment for C. difficile infection. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(5):1245-51.
101. Summit Therapeutics announces topline results for phase III Ri-CoDIFY study for C. difficile infection. In: Summit Therapeutics/Investors and media. Abingdon: Summit Therapeutics; 2021 (https://www.summittxinc.com/app/uploads/2021/12/2021_PR_1220_TLR-Announcement_-_FINAL.pdf, accessed 16 March 2022).
102. Dalhoff A, Rashid M, Kapsner T, Panagiotidis G, Weintraub A, Nord C. Analysis of effects of MCB3681, the antibacterially active substance of prodrug MCB3837, on human resident microflora as proof of principle. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):767.e1-4.
103. Freeman J, Pilling S, Vernon J, Wilcox M. Activities of MCB3681 and eight comparators against Clostridium difficile isolates with known ribotypes and diverse geographical spread. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3).
104. Khalaf AI, Waigh RD, Drummond AJ, Pringle B, McGroarty I, Skellern GG et al. Distamycin analogues with enhanced lipophilicity: synthesis and antimicrobial activity. *J Med Chem*. 2004;47(8):2133-56.
105. Nieminen L, Lemonidis K, Browning D, Hunter I, Suckling C, Tucker N. Transcriptomic analysis indicates the mode of action of the novel antibiotic MGB-BP-3 against Staphylococcus aureus. *Access Microbiol*. 2019;1(1A) (<https://doi.org/10.1099/acmi.ac2019.po0424>, accessed 16 March 2022).

106. Green L, Bullard J, Ribble W, Dean F, Ayers D, Ochsner U et al. Inhibition of methionyl-tRNA synthetase by REP8839 and effects of resistance mutations on enzyme activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(1):86–94.
107. Czaplowski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti V et al. Alternatives to antibiotics – a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):239–51.
108. Theuretzbacher U, Piddock L. Non-traditional antibacterial therapeutic options and challenges. *Cell Host Microbe*. 2019;26(1):61–72.
109. Garber K. First microbiome-based drug clears phase III, in clinical trial turnaround. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(10):655–56.
110. Motley M, Banerjee K, Fries B. Monoclonal antibody-based therapies for bacterial infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(3):210–16.
111. François B, Mercier E, Gonzalez C, Asehnoune K, Nseir S, Fiancette M et al. Safety and tolerability of a single administration of AR-301, a human monoclonal antibody, in ICU patients with severe pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*: first-in-human trial. *Intensive Care Med*. 2018;44(11):1787–96.
112. Tkaczyk C, Semenova E, Shi Y, Rosenthal K, Oganessian V, Warrenner P et al. Alanine scanning mutagenesis of the MEDI4893 (suvratoxumab) epitope reduces alpha toxin lytic activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11):e.01033–18.
113. Yu X-Q, Robbie GJ, Wu Y, Esser MT, Jensen K, Schwartz HI et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI4893, an investigational, extended-half-life, anti-staphylococcus aureus alpha-toxin human monoclonal antibody, in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01020–16.
114. Maiti PK. Polyclonal antibodies against *Clostridium difficile* and uses thereof [patent]. US0150368320A1. 2015.
115. Our current pipeline. In: Mabwell Therapeutics/Pipeline. La Jolla (CA): Mabwell Therapeutics; 2022 (<https://www.mabwell-therapeutics.com/science/>, accessed 16 March 2022).
116. von Hoven G, Rivas A, Neukirch C, Klein S, Hamm C, Qin Q et al. Dissecting the role of ADAM10 as a mediator of *Staphylococcus aureus* alpha-toxin action. *Biochem J*. 2016;473(13):1929–40.
117. Summers W. The strange history of phage therapy. *Bacteriophage*. 2012;2(2):130–33.
118. Gilmer D, Schmitz J, Euler C, Fischetti V. Novel bacteriophage lysin with broad lytic activity protects against mixed infection by *Streptococcus pyogenes* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2743–50.
119. Schuch R, Khan B, Raz A, Rotolo J, Wittekind M. Bacteriophage lysin CF-301, a potent antistaphylococcal biofilm agent. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7):e02666–16.
120. Huang DB, Sader HS, Rhomberg PR, Gaukel E, Borroto-Esoda K. Anti-staphylococcal lysin, LSVT-1701, activity: In vitro susceptibility of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci (CoNS) clinical isolates from around the world collected from 2002 to 2019. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;101(3):115471.
121. Zhao H, Tasch M, Dodds M, Gewe M, Martinez A, Hutton M et al. Using antibody synergy to engineer a high potency biologic cocktail against *C. difficile*. *BioRxiv*. 2021 (<https://doi.org/10.1101/2021.12.21.473715>, accessed 16 March 2022).
122. Cryan J, Dinan T. Talking about a microbiome revolution. *Nat Microbiol*. 2019;4(4):552–53.
123. Smith L, Wissel E. Microbes and the mind: how bacteria shape affect, neurological processes, cognition, social relationships, development, and pathology. *Perspect Psychol Sci*. 2019;14(3):397–418.
124. McGovern B, Ford C, Henn M, Pardi D, Khanna S, Hohmann E et al. SER-109, an investigational microbiome drug to reduce recurrence after *Clostridioides difficile* infection: lessons learned from a phase 2 trial. *Clin Infect Dis*. 2020;72(12):2132–40.
125. Bancke L, Su X. 167. Efficacy of investigational microbiota-based live biotherapeutic RBX2660 in individuals with recurrent *Clostridioides difficile* infection: data from five prospective clinical studies. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(Suppl 1):S100–101.
126. Hau H, Walsh D, Gonzalez C, Shannon B, Blount K. Antimicrobial resistance genes were reduced following administration of investigational microbiota-based live biotherapeutic RBX2660 to individuals with recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(Suppl 1):S79.
127. Kaleko M, Bristol J, Hubert S, Parsley T, Widmer G, Tzipori S et al. Development of SYN-004, an oral beta-lactamase treatment to protect the gut microbiome from antibiotic-mediated damage and prevent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 2016;41:58–67.

128. Kokai-Kun J, Roberts T, Coughlin O, Le C, Whalen H, Stevenson R et al. Use of ribaxamase (SYN-004), a β -lactamase, to prevent *Clostridium difficile* infection in β -lactam-treated patients: a double-blind, phase 2b, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(5):487-96.
129. Vedanta announces positive topline phase 2 data for VE303 in high-risk *C. difficile* infection and exercise of \$23.8 million option by BARDA. In: Vedanta Biosciences/News and media [website]. Cambridge (MA): Vedanta Biosciences; 2021 (<https://www.vedantabio.com/news-media/press-releases/detail/2805/vedanta-announces-positive-topline-phase-2-data-for-ve303>, accessed 16 March 2022).
130. Guk J, Guedj J, Burdet C, Andreumont A, de Gunzburg J, Ducher A et al. Modeling the effect of DAV132, a novel colon-targeted adsorbent, on fecal concentrations of moxifloxacin and gut microbiota diversity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;109(4):1045-54.
131. Chinna Meyyappan A. The safety, efficacy, and tolerability of microbial ecosystem therapeutic-2 in people with major depression and/or generalized anxiety disorder: protocol for a phase 1, open-label study. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(6):e17223.
132. Khanna S, Pardi D, Jones C, Shannon W, Gonzalez C, Blount K. RBX7455, a non-frozen, orally administered investigational live biotherapeutic, is safe, effective, and shifts patients' microbiomes in a phase 1 study for recurrent *Clostridioides difficile* infections. *Clin Infect Dis*. 2020;73(7):e1613-20.
133. Trial search. In: ANZCTR/Trial search [website]. Camperdown: Australian New Zealand Clinical Trials Registry; 2022 (<https://www.anzctr.org.au/TrialSearch.aspx>, accessed 16 March 2022).
134. Bulger E, May A, Robinson B, Evans D, Henry S, Green J et al. A novel immune modulator for patients with necrotizing soft tissue infections (NSTI): results of a multicenter, phase 3 randomized controlled trial of reltecimod (AB 103). *Ann Surg*. 2020;272(3):469-78.
135. DiNubile M, Levinson S, Stossel T, Lawrenz M, Warawa J. Recombinant human plasma gelsolin improves survival and attenuates lung injury in a murine model of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(8):ofaa236.
136. June 2021: BioAegis awarded BARDA contract to advance development of gelsolin, a novel host-directed human protein, for patients with sepsis and severe infection. In: BioAegis Therapeutics/News/Events [website]. North Brunswick (NJ): BioAegis Therapeutics; 2021 (<https://www.bioaegistherapeutics.com/news/june-2021-bioaegis-awarded-barda-contract-to-advance-development-of-gelsolin-a-novel-host-directed-human-protein-for-patients-with-sepsis-and-severe-infection/>, accessed 16 March 2022).
137. Ermund A, Recktenwald C, Skjåk-Braek G, Meiss L, Onsoyen E, Rye P et al. OligoG CF-5/20 normalizes cystic fibrosis mucus by chelating calcium. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017;44(6):639-47.
138. Azeredo da Silveira S, Shorr A. Critical parameters for the development of novel therapies for severe and resistant infections-a case study on CAL02, a non-traditional broad-spectrum anti-virulence drug. *Antibiot*. 2020;9(2):94.
139. Laterre P, Colin G, Dequin P, Dugernier T, Boulain T, Azeredo da Silveira S. CAL02, a novel antitoxin liposomal agent, in severe pneumococcal pneumonia: a first-in-human, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):620-30.
140. Blondiaux N, Moune M, Desroses M, Frita R, Flipo M, Mathys V et al. Reversion of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by spiroisoxazoline SMART-420. *Sci Adv*. 2017;355:1206-1211.
141. The 2021 tuberculosis treatment pipeline report. New York: Treatment Action Group; 2021.
142. Aptorum group announces submission of clinical trial application for ALS-4, an orally administered small molecule drug for the treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus* including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). In: Aptorum/Press release. London: Aptorum; 2020 (<https://ir.aptorumgroup.com/news-releases/news-release-details/aptorum-group-announces-submission-clinical-trial-application>, accessed 16 March 2022).
143. 2021 AWaRe classification. Geneva: World Health Organization; 2021.
144. Payne D, Gwynn M, Holmes D, Pompliano D. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(1):29-40.
145. Rex J, Fernandez Lynch H, Cohen I, Darrow J, Outtersson K. Designing development programs for non-traditional antibacterial agents. *Nat Commun*. 2019;10(1):3416.
146. International standards for clinical trial registries - version 3.0. Geneva: World Health Organization; 2018.
147. 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2021.
148. Antibacterial agents in clinical development. Geneva: World Health Organization; 2018.

149. 2019 Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. Geneva: World Health Organization; 2019.
150. Antibacterial agents in clinical development. Geneva: World Health Organization; 2017.
151. Pulcini C, Bush K, Craig W, Frimodt-Møller N, Grayson M, Mouton J et al. Forgotten antibiotics: an inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia. Clin Infect Dis. 2012;54(2):268-74.
152. Theuretzbacher U, Gottwalt S, Beyer P, Butler M, Czaplewski L, Lienhardt C et al. Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. Lancet Infect Dis. 2019;19(2):e40-50.
153. Report on antibacterial vaccines. Geneva: World Health Organization;
154. WHO 2021 data call is now open for both antibacterials and antifungals in the preclinical development pipeline. In: WHO/Newsroom [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/news-room/articles-detail/who-2021-data-call-entry-for-antibacterials-in-the-preclinical-development-pipeline>, accessed 16 March 2022).

付録



付録 1. 諮問グループメンバーの利益関係の宣言

利益相反の管理は、臨床および前臨床抗菌薬パイプラインの分析および意思決定の全体を通じての優先事項であった。利益関係の宣言（DOI）は、WHO 標準作業手順書に従って WHO 抗微生物薬耐性部門が収集し、十分な審査を行った。

諮問グループ会議に先立ち、すべての専門家は、WHO 諮問業務の前 4 年間に発生した利益関係で、各人の会議参加を確定する前に考慮する必要があるものを書面で開示した。これには、営利団体による雇用、コンサルタント業務、理事会または諮問委員会のメンバーであること、講演料、専門家証人料、業界出資の助成金（受託研究、取得済みまたは出願中の特許、ロイヤルティ、持ち株制度または自社株購入権を含む）、その他の個人的な金銭的利益、ならびに当該機関／雇用者が諮問グループの評価対象である抗菌薬製品と利益関係がある営利団体と金銭的関係を有していたか否かが含まれる。

また、専門家に対し、一次臨床試験またはレビューのいずれかにおいて抗菌薬に関する決定に直接関係する学術的または科学的活動を行った場合には（研究または助成申請の指導者であったことも含める）、その開示も求めた。また、会議開始時に、その時点までに新たな利益相反が生じた場合には、宣言を更新するように全員に求めた。

潜在的な利益相反がないことを宣言した専門家は、Stephan Harbarth および Christian Lienhardt であった。この 2 名は、会議への完全参加が認められた。

重大とみなされうる利益相反を開示した専門家は、Cesar Arias、Lloyd Czaplewski、Prabha Fernandes、Roman Kozlov、Norio Ohmagari、Mical Paul、John Rex、Lynn Silver、Guy Thwaites であった。

Cesar Arias は米国ヒューストンのテキサス大学健康科学センターの教授であり、コロンビアのエルボス科大学、微生物ゲノミクス国際センター分子遺伝学・抗微生物薬耐性ユニットの創設者および科学顧問である。過去 4 年間に Merck Sharp & Dohme および Entasis Therapeutics 社から資金援助を受けたことを DOI で開示した。

Lloyd Czaplewski は英国の Chemical Biology Ventures の取締役である。過去 4 年間に Chemical Biology Ventures、Curza および Novo Holdings から資金援助を受けたことを DOI で開示した。

Roman Kozlov はスモレンスク州立医科大学の学長であり、ロシア連邦保健省臨床微生物学・抗微生物薬耐性担当主任専門員である。過去 4 年間に Merck Sharp & Dohme、Pfizer および Astellas Pharma から資金援助を受けたことを DOI で開示した。

Norio Ohmagari は日本の国立国際医療研究センター、国際感染症センターのセンター長である。過去 4 年間に自身または自身の部門が Sanofi および Shionogi から研究支援を受けたことを DOI で開示した。

Mical Paul はイスラエルの Rambam Health Care Campus の感染症研究所の所長である。過去 4 年間に Pfizer から資金援助を受けたことを DOI で開示した。

John H. Rex は、F2G の最高医療責任者兼取締役、CARB-X の最高戦略責任者、Adenium Biotech の社外取締役兼コンサルタント、Advent Life Sciences の運営パートナー兼コンサルタント、Wellcome Trust の招聘専門家である。過去 4 年間に Bugworks Research Inc.、Basilea Pharmaceutica、Forge Therapeutics、Novo Holdings、Roche、Sumitovant、Innocoll、Progenity、Nosopharm、Roivant Sciences、Shionogi、GSK、Pfizer、F2G および AstraZeneca との間に雇用、コンサルティングサービス提供、研究助成金／援助、株保有、または商業的利益に関する関係があったことを DOI で開示した。

Lynn Silver は LL Silver Consulting LLC の社長である。過去 4 年間に Aileron Therapeutics、Apili Therapeutics、Curza、Debiopharm、DesignMedix、Forge Therapeutics、Taxis Pharmaceuticals、CDD-SPARK、AMED（日本）、Novo Holdings REPAIR Impact Fund、Techulon および Prokaryotics との間に資金援助または株式所有の関係があったことを DOI で報告した。

Guy Thwaites はベトナムのオックスフォード大学臨床研究ユニットの長である。過去 4 年間に Wellcome Trust にコンサルティングサービスを提供したことを DOI で開示した。

DOI を評価した結果、WHO 技術ユニットは Guy Thwaites には全面的参加を許可し、Cesar Arias、Lloyd Czapleski、Roman Kozlov、Norio Ohmagari、Mical Paul、John Rex、および Silver を上記の営利団体等の製品に関する議論から除外した。

François Franceschi、Lesley Ogilvie、Melvin Spigelman、Mike Sharland がオブザーバーとして会議に参加した。

この活動に関連して、Richard Alm と Mark Butler がコンサルタントとして WHO に雇用された。

技術ユニットは、報告されたすべての利益関係をスライドショーにより会議参加者の開示した。これらの利益関係は、本会議報告書および関連する公表文献でも開示される。

付録 2. 第 3 相抗菌薬の背景情報

1. スロペネム

スロペネムは合成ペネム系薬であり、静注製剤および経口製剤が ESBL 産生菌を含む *Enterobacterales* による uUTI（経口薬）、cUTI および cIAI（静注／経口プロドラッグ）の治療薬として評価されている。スロペネムは、ステップダウン経口療法という選択肢を提供することで、一定の MDR グラム陰性菌感染症に対する治療を受ける患者の入院を減少させるか期間を短縮することを意図している。

- **投与経路および剤形**：静脈内／経口プロドラッグ
- **クラス、MoA および標的**： β -ラクタム（細胞壁阻害）。
- **細菌スペクトル／適用範囲**：ESBL 産生セファロスポリン耐性 *Enterobacterales*（ただし CRE を除く）に対する活性を示す。
- **交差耐性**：既存のカルバペネム系薬との交差耐性が報告されている。
- **半減期**：0.76 時間および 1.10 時間。
- **用量および有害作用**：以下の治療に関する第 3 相 RCT における予定用量：
 - **女性の uUTI**：スロペネム・エトザドロキシル／プロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与。報告された有害作用（SURE 1 試験）。有害作用は、頻度が高い順に、下痢、悪心、頭痛、嘔吐、浮動性めまいであった（患者の 2～12%）。
 - **cUTI および cIAI**：スロペネム 1000 mg を 1 日 1 回 5 日間以上静注投与した後、スロペネム・エトザドロキシル／プロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 7～10 日間経口投与。報告された有害作用（SURE 2 試験）：最も多く報告された有害作用は頭痛であり、試験薬投与患者の 3%（ $n = 21/695$ ）に発現し、次いで下痢（2.7%）および悪心（1.3%）であった。
- **第 3 相試験**：抗菌薬耐性 *Enterobacterales* 感染症に適応を有するスロペネムに関する一連の第 3 相 RCT（SURE 1～3）（NCT03354598、NCT03357614、NCT03358576）において、スロペネムは cUTI、cUTI および cIAI の治療薬として評価されている。
- **スロペネム SURE 1 第 3 相試験**（NCT03354598）。
 - **期間**：2018 年 8 月 1 日～2020 年 1 月 20 日（最終データ収集日）。
 - **試験デザイン**：成人女性の uUTI の治療を目的として経口スロペネム・エトザドロキシル／プロベネシドの有効性および安全性を経口シプロフロキサシンと比較する、プロスペクティブ、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験。
 - **試験対象集団**：成人女性患者 1671 例をランダム化し、3 日間のプラセボ（シプロフロキサシン）投与に加えてスロペネム・エトザドロキシル 500 mg／プロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 5 日間投与する群（ $n = 835$ ）、またはシプロフロキサシン 250 mg を 1 日 2 回 3 日間投与しプラセボ（スロペネム）を 5 日間投与する群（ $n = 836$ ）に並行して割り付けた。
 - この試験は米国で実施された。
 - **この試験の組み入れ対象は**、uUTI の症状／徴候が 24 時間～96 時間にわたり認められ（頻尿、尿意切迫、排尿時の疼痛または灼熱感、恥骨上痛のうち 2 つ以上）、さらに中間尿検体（機械読み取り式ディップスティック）陽性であるか膿尿のエビデンスがある成人女性（18 歳以上）であった。同意文書を提出できることを参加条件とした。
 - **除外対象は**、AP を示唆する徴候および症状を有する全患者、および過去 7 日以内に uUTI の治療に対し潜在的に有効な抗菌薬による治療を受けた全患者、または uUTI 患者の転帰評価に影響を及ぼす可能性のある試験薬以外の治療を併用した全患者であった。（注：組み入れ基準および除外基準の詳細は ClinicalTrials.gov の識別番号 NCT03358576 を使用して得られる）。
 - **主要転帰**：微生物学的に修正された治療意図感受性（m-MITTS）集団の各群および微生物学的に修正された治療意図抵抗性（m-MITTR）集団の各群における TOC 来院時（12 日目）の全成功率（臨床的成功と微生物学的成功との複合転帰）。

- **主要有効性評価項目**は、TOC 来院時における臨床的成功（症状が消失し新たな症状なし）と微生物学的成功（ベースライン時に認められた病原体について定義に従う除菌が得られた）から成る複合成功転帰とした。
- **主要有効性評価**は、m-MITT 集団を対象として実施した。優越性は、キノロン非感受性 m-MITT 集団を対象として検証した。非劣性は、キノロン感受性 m-MITT 集団を対象として検証した。
- **女性の uUTI の治療を行う第 3 相試験で報告された有害作用**（スロペネム・エトザドロキシル／プロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 5 日間経口投与）：下痢は最も多く報告された有害作用であり、試験薬投与患者の 12% 近く（スロペネム群では 103/883）に発現し、そのうち 6.8%（60/883）で臨床的に重要な下痢が認められた。報告された下痢の全件数は 781 件であり、持続期間の中央値は 3 日間であった。報告されたその他の有害作用には、悪心、頭痛、嘔吐、浮動性めまいが含まれていた。
- **SURE 1 試験の結論**：ベースライン時にキノロン耐性病原体が認められた女性患者においてシプロフロキサシンに対するスロペネムの優越性が立証され、TOC 来院時における全奏効率（ORR）はシプロフロキサシン群の 36%（ $n = 50/139$ ）に対してスロペネム群では 62.6%（ $n = 92/147$ ）であり、パーセント値の差は 26.6%（95% CI：15.1~37.4、 $P < 0.001$ ）であった。
- しかし、キノロン系薬に感受性の微生物が認められた患者において、スロペネムはシプロフロキサシンに対して非劣性を示さず、TOC 来院時における ORR はスロペネム群では 66.8%（ $n = 247/370$ ）、シプロフロキサシン群では 78.6%（ $n = 326/415$ ）、パーセント値の差は 11.8%（95% CI：-18.0~-5.6、 $P < 0.001$ ）であった。
- 開発者はこの転帰の差の原因として、無症候性細菌尿の割合がスロペネム投与患者（12.7%）と比較してシプロフロキサシン投与患者（3.9%）で低いことを挙げ、無症候性細菌尿が uUTI 治療の転帰の評価に及ぼす影響についてさらに研究が必要であるとした。
- **スロペネム SURE 2 第 3 相試験**（NCT03357614）。
 - **期間**：2018 年 9 月 18 日～2019 年 12 月 14 日（最終データ収集日）。
 - **試験デザイン**：成人 cUTI 患者の治療を目的としてスロペネム投与後にスロペネム・エトザドロキシル／プロベネシドを投与する療法の有効性をエルタペネム投与後にシプロフロキサシンを投与する療法と比較する、プロスペクティブ、多施設共同、二重盲検、ダブルダミー、ランダム化、非劣性試験。
 - **試験対象集団**：成人 cUTI 患者 1395 例をランダム化し、スロペネムを 1 日 1 回 5 日間静注投与した後にスロペネム・エトザドロキシル／プロベネシドの二層錠を 1 日 2 回投与する群か、エルタペネムを 1 日 1 回 5 日間静注投与した後にベースライン時の尿路病原菌の感受性に応じてシプロフロキサシンまたはアモキシシリン・クラバン酸を 1 日 2 回投与する群に並行して割り付けた。
 - この試験は、エストニア、ジョージア、ハンガリー、ラトビアおよび米国で実施された。
 - **この試験の組み入れ対象は**、膿尿、細菌尿が認められ、cUTI の臨床徴候および臨床症状が 24 時間にわたり認められた成人患者であった（18 歳以上）。同意文書を提出できることを参加条件とした。
 - **除外対象は**、過去 72 時間に uUTI の治療として潜在的に有効な抗菌薬療法を 24 時間を超えて受けた全患者、およびエルタペネム耐性が知られている微生物が過去 1 年以内に尿から単離された全患者であった。
 - **主要転帰**：m-MITT 集団の各群における 21 日目の TOC 来院時の全成功率（臨床的成功と微生物学的成功との複合転帰）。
 - **主要有効性評価項目**は、21 日目の TOC 来院時における臨床的成功と微生物学的成功との複合成功転帰とした。
 - **主要有効性評価**は、m-MITT 集団を対象として実施した。非劣性は、キノロン感受性 m-MITT 集団を対象として検証した。
 - **成人の cUTI の治療を行った第 3 相試験で報告された有害作用**（スロペネム 1000 mg を 1 日 1 回 5 日間以上静注投与した後、スロペネム・エトザドロキシル／プロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 7～10 日間経口投与）：最も多く報告された有害作用は頭痛であり、試験薬投与患者の 3%（ $n = 21/695$ ）に発現し、次いで下痢（2.7%、 $n = 19/695$ ）および悪心（1.3%、 $n = 9/695$ ）であった。
 - **SURE 2 試験の結論**：非劣性マージンを 10%としたとき、cUTI の治療を目的としてスロペネム投与後に経口スロペネム・エトザドロキシル／プロベネシドを投与する療法の、エルタペネム投与とその後の経口ステップダウン療法に対して非劣性を示さず、転帰の差は -6.1%（95% CI：-12.0~-0.1）であった。スロペネムは静注薬と経口薬の両剤型において良好な忍容性を示した。経口製剤により、ベースライン時にキノロン系薬および β -ラクタム系薬に耐性を示す病原菌が認められた患者に対して静注療法からのステップダウンを行えた。

- スロペネム SURE 3 第 3 相試験 (NCT03358576) 。
 - 期間：2018 年 9 月 18 日～2019 年 10 月 2 日。
 - 試験デザイン：成人 cIAI 患者の治療を目的としてスロペネム投与後にスロペネム・エトザドロキシル／プロベネシドを投与する療法の有効性をエルタペネム投与後にシプロフロキサシン・メトロニダゾールを投与する療法と比較する、プロスペクティブ、多施設共同、二重盲検、ランダム化、非劣性試験。
 - 試験対象集団：成人 cIAI 患者 674 例をランダム化し、スロペネム 1000 mg を 1 日 1 回 5 日間静注投与した後にスロペネム・エトザドロキシル／プロベネシド 500 mg の二層錠を 1 日 2 回 7～10 日間投与する群か、エルタペネム 1000 mg を 1 日 1 回 5 日間静注投与した後に経口シプロフロキサシン 500 mg（または、ベースライン時に認められた尿路病原菌の感受性によってはアモキシシリン・クラバン酸 875 mg）を 1 日 2 回投与しメトロニダゾール 500 mg を 1 日 4 回投与と併用する群に並行して割り付けた。
 - この試験は、ブルガリア、エストニア、ジョージア、ハンガリー、ラトビア、ポーランドおよび米国で実施された。
 - この試験の組み入れ対象は、cIAI 成人患者（18 歳以上）であった。同意文書を提出できることを参加条件とした。
 - 除外対象は、腹腔内消化管穿孔と診断され、12～24 時間以内に手術を受ける患者であった。また、破裂を伴わない単純性または複雑性胆道感染症、単純性虫垂炎、感染性壊死性膵炎または感染性膵臓瘍が認められた患者も除外した。さらに、治験抗微生物薬に耐性を示す病原菌に起因する cIAI であることが判明している患者も除外した。（注：他の組み入れ基準および除外基準の詳細については、ClinicalTrials.gov の識別番号 NCT03358576 で入手できる）。
 - 主要転帰：28 日目の TOC 来院時における全成功率（臨床的成功率と微生物学的成功率との複合転帰）。28 日目の臨床転帰は、患者が生存しており指標感染症の徴候および症状が消失し、新たな抗微生物薬も治療無効に対する介入も必要ない場合、治癒とした。
 - 主要有効性評価項目：ベースライン時の腹腔内培養検査が陽性であった患者における 28 日目の臨床的奏効率。
 - 成人の cIAI の治療を行った第 3 相試験で報告された有害作用（スロペネム 1000 mg を 1 日 1 回 5 日間以上静注投与した後、スロペネム・エトザドロキシル／プロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 7～10 日間経口投与）：治療関連有害事象がスロペネム群では 668 例（6.0%）、エルタペネム群では 668 例（5.1%）で報告された。最も多く報告された有害作用は下痢であり、治験薬投与患者の 2.4%に発現した。治験治療と関連しない重篤な有害事象は、スロペネム群の 7.5%、エルタペネム群の 3.6%に認められた。
 - SURE 3 試験の結論：非劣性マージンを 10%とした場合、スロペネムは対照薬（エルタペネム）に対して非劣性を示さず、転帰の差は 4.7%（95% CI：-10.3～1.0）であった。

参考文献

- Dunne M, Dunzo E, Puttagunta S. A phase 1 study to assess the pharmacokinetics of sulopenem etzadroxil (PF-03709270). *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(Suppl_1): S525-6.
- Dunne MW, Das AF, Zelasky M, Akinapelli K, Boucher MD, Aronin SI. Efficacy and safety of oral sulopenem etzadroxil/probenecid versus oral ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections (uUTI) in adult women: results from the SURE-1 trial. In: *Iterum Therapeutics/Posters and presentations [website]*. Dublin: Iterum Therapeutics; 2020 (<https://www.iterumtx.com/our-science/publications/posters-presentations>, accessed 26 January 2021)
- Hamilton-Miller JM. Chemical and microbiologic aspects of penems, a distinct class of beta-lactams: focus on faropenem. *Pharmacotherapy*. 2003;23(11):1497-507. doi:10.1592/phco.23.14.1497.31937.
- Efficacy and safety of intravenous sulopenem followed by oral sulopenem etzadroxil/probenecid versus intravenous ertapenem followed by oral ciprofloxacin or amoxicillin-clavulanate in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI): results from the SURE-2 trial. In: *Iterum Therapeutics/Posters and presentations [website]*. Dublin: Iterum Therapeutics; 2020 (<https://www.iterumtx.com/our-science/publications/posters-presentations>, accessed 26 January 2021)
- Fleming M. Sulopenem narrowly misses primary end point in Phase 3 cIAI study. In: *Contagion Live/[website]*. Philadelphia: MJH Life Sciences (<https://www.contagionlive.com/view/sulopenem-narrowly-misses-primary-end-point-in-phase-3-ciai-study>, accessed 29 January 2021).

Karlowsky JA, Adam HJ, Baxter MR, Denisuik AJ, Lagacé-Wiens PR, Walkty AJ et al. In vitro activity of sulopenem, an oral penem, against urinary isolates of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(1):e01832-18.

Iterum Therapeutics announces top line results from its Phase 3 clinical trial of oral sulopenem for the treatment of uncomplicated urinary tract infections [website]. Dublin: Iterum Therapeutics; 2020 (<https://bit.ly/2BL6e3n>, accessed 29 January 2021).

2. デュロバクタム (ETX-2514) + スルバクタム

この併用は、成人の入院患者（主として MDR およびカルバペネム耐性 ABC が分離された患者）の薬剤耐性 *A. baumannii* 感染症に対する病原体特異的治療（狭域スペクトル）として試験する。この療法は、一般に MDR ABC に起因する HABP または VABP（カルバペネム耐性感染症を含む）を有する患者に対し、経験的治療の選択肢（最初の 48 時間）を提供することを目的としている。

- **投与経路および剤形**：3 時間の点滴静注投与を 6 時間ごとに 7 日間、最長 14 日間実施。
- **クラス、MoA および標的**：β-ラクタム/DBO BLI 併用スルバクタムはペニシラン酸スルホン β-ラクタム系薬であり、BLI と併用する形で広く使用されている。スルバクタムはクラス A の β-ラクタマーゼ産生菌（PBP1 および PBP3 に結合）を含む *A. baumannii* に対して固有活性を示す。

デュロバクタムは、クラス A、C、D の β-ラクタマーゼに対し広域活性を有する修飾 DBO BLI（ジアザビシクロオクタンクラスの BLI）である。デュロバクタムは PBP2 にも結合する（PBP2 を阻害して固有抗菌活性を示す。しかし、これは抗菌作用がどのように媒介されるかを示すものではない）。

注：デュロバクタムは *A. baumannii* の外膜ポリン（Omp A）を通してこの細菌の細胞に進入する。*A. baumannii* の病原性は、Omp A の存在と相関する。Omp A の欠失がデュロバクタムに対する耐性発現の機序である可能性は低い。

- **細菌スペクトル/適用範囲**：CRAB ABC に対する阻害活性この併用は、AMR のため *A. baumannii* に対する単剤療法としては限界があったスルバクタムの活性を復活させることを目的としている。
- **交差耐性**：世界的に多様な一連の *A. baumannii* 分離株に対する配合剤の in vitro 試験では、この併用に対する AMR は比較的低いことが報告された。
- **半減期**：スルバクタム、1 時間。デュロバクタム、2.2 時間。
- **用量**：ABC に起因する HAP および VAP の治療に関する試験（第 3 相予定用量）：1 g を 6 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注（1:1 の比、1 g + 1 g）を 7 日間、最長 14 日間。第 2 相試験では、治療薬投与患者の 37.7%（*n* = 20/53）で有害作用が報告された。報告された有害作用はすべて軽度から中等度であり、頭痛が最も多く（9.4%）、次いで静脈炎（5.7%）が多かった。報告された他の副作用には、血管痛、下痢および嘔吐（各 3.8%、*n* = 2）が含まれる。

- **第 3 相試験**：介入的、非盲検、ランダム化、対照臨床試験でこの併用の評価が行われている。目的は、HABP および VABP を含む ABC 感染症を有する入院患者の治療におけるデュロバクタム（ETX-2514）・スルバクタム併用（静注）の有効性および安全性をコリスチンと比較検討することである（優越性デザイン）。開発者はこの試験を ATTACK と呼んでおり、これは *Acinetobacter Treatment Trial Against Colistin* 試験（NCT03894046、EudraCT 2017-004868-35）の名称に由来する。

— **期間**：2019 年 4 月 3 日～2021 年 7 月 22 日。

— **試験デザイン**：ABC 感染症患者の治療における静注併用療法の有効性および安全性をコリスチンと比較して評価する、介入的、非盲検、ランダム化、対照臨床試験（優越性デザイン）。

— **試験対象集団**：ABC に起因する HAP、VAP、または菌血症を有する成人患者（18 歳以上）207 例をランダム化し（パート A、試験のランダム化対照部分）、デュロバクタム（1 mg）+ スルバクタム（1 g）の併用投与（6 時間ごと点滴静注）を 7 日間受ける群か、コリスチン（2.5 mg/kg）（12 時間ごと点滴静注）を 7 日間受ける群に並行して割り付け、さらに両群の患者に対してイミペネム + シラスタチン（500 mg、6 時間ごと点滴静注）による基礎療法を実施した。試験のパート B では、試験対象集団のうち、コリスチン療法に抵抗性またはコリスチン療法が無効であった ABC 感染症を有するサブグループ（このサブグループの患者は基礎療法も受けていた）を治療する単一の介入療法として、この併用の有効性を評価した。

— この試験は 16 カ国の 95 施設で実施された。

— **この試験の組み入れ対象**は、ABC に起因する重篤な感染症の確定診断を受け、HABP、VABP（または以下の適応のいずれか：菌血症、cUTI または AP、または外科的/外傷後創傷感染症）に対し抗微生物薬の静注投与を必要とし、かつ登録前に 48 時間を超える経験的治療を受けていないか、最近の治療無効歴がある成人（18 歳以上）の男性および非妊娠女性であった。試験のパート B には、コリスチン抵抗性の（コリスチン治療無効またはコリスチン治療不耐容を示す、事前の規定に従う十分なエビデンスがある）ABC 感染症を有する全患者を含めた。

- 主要転帰は、m-MITT 集団の患者のうち、7～14 日間の治療を受けた後に全体的な治療成功に到達したとランダム化後 28 日目の TOC 来院時に判断された患者の割合とする。
- 主要有効性評価項目：m-MITT 集団における 28 日間総死亡率（パート A）。
- 主要有効性評価：ABC に感染した m-MITT 患者のうち、1 回以上の治験薬の投与を受けた患者を対象に実施した。

第 3 相試験の結果および結論：

A. baumannii 感染症患者におけるスルバクタム・デュロバクタム（SUL-DUR）併用の安全性および有効性をコリスチンと比較して評価する第 3 相登録試験。

パート A の結果：

- パート A では、SUL-DUR はカルバペネム耐性 *Acinetobacter* 感染症の患者（CRABC m-MITT*集団 = 125 例）の 28 日間総死亡率という主要評価項目を満たし、コリスチンに対する統計学的非劣性が示された。
- 報告された死亡率分析：CRABC m-MITT 集団および主要結果に含めた全試験対象集団において、SUL-DUR の結果はコリスチンよりも優れていた。死亡率は SUL-DUR 群で 19%（12/63）、コリスチン群で 32%（20/62）であった（群間差-13.2%、95% CI：-30.0～3.5）。評価したすべての試験対象集団で、28 日間および 14 日間総死亡率について SUL-DUR の優越性を示す同様の傾向が報告された。
- 報告された臨床的奏効率：TOC 時に報告された臨床的奏効率は、コリスチン群の 40%に対して SUL-DUR 群では 62%であった（95% CI：2.9～40.3）。この差は統計学的に有意であった。

パート B の結果：

- パート B で報告された 28 日間総死亡率は 17.9%（5/28）であり、パート A で報告されたものと一致していた。

報告された安全性の結果：

- パート A およびパート B で少なくとも 1 回の投与を受けた計 205 例の被験者を対象に安全性解析を実施した。
- 安全性解析対象集団における有害事象発現率は群間で同等であり、パート A では SUL-DUR 群 87.9%（80/91）、コリスチン群 94.2%（81/86）、パート B では 89.3%（25/28）であった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現率は、パート A では SUL-DUR 群で 12.1%（11/91）、コリスチン群で 30.2%（26/86 例、パート B では 10.7%（3/28）であった。
- SUL-DUR は安全性に関する試験の主要目的を達成し、SUL-DUR 群において腎毒性の統計学的に有意な低減（RIFLE 分類**により評価）が報告された。腎毒性の発現率はコリスチン群の 37.6%（32/85）に対して 13.2%（12/91）であった（ $P = 0.0002$ ）。

参考文献

- Barnes MD, Kumar V, Bethel CR, Moussa SH, O'Donnell J, Rutter JD et al. Targeting multidrug-resistant acinetobacter spp.: sulbactam and the diazabicyclooctenone β -lactamase inhibitor ETX2514 as a novel therapeutic agent. mBio. 2019;10(2):e00159-19. doi:10.1128/mBio.00159-19.
- Durand-Réville TF, Guler S, Comita-Prevoir J, Chen B, Bifulco N, Huynh H et al. ETX2514 is a broad-spectrum β -lactamase inhibitor for the treatment of drug-resistant Gram-negative bacteria including *Acinetobacter baumannii*. Nat Microbiol. 2017;2:17104. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.104.
- Foulds G, Stankewich JP, Marshall DC, O'Brien MM, Hayes SL, Weidler DJ et al. Pharmacokinetics of sulbactam in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1983;23(5):692-9. doi:10.1128/aac.23.5.692.
- Penwell WF, Shapiro AB, Giacobbe RA, Gu RF, Gao N, Thresher J et al. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(3):1680-9.
- Seifert H, Müller C, Stefanik D, Higgins PG, Miller A, Kresken M. In vitro activity of sulbactam/durlobactam against global isolates of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2020;75(9):2616-21.
- Shapiro AB, Gao N, Jahić H, Carter NM, Chen A, Miller AA. Reversibility of covalent, broad-spectrum serine β -lactamase inhibition by the diazabicyclooctenone ETX2514. ACS Infect Dis. 2017;3(11):833-44. doi:10.1021/acsinfecdis.7b00113.

McLeod SM, Moussa SH, Hackel MA, Miller AA. In vitro activity of sulbactam-durlobactam against *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex isolates collected globally in 2016 and 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4):e02534-19.

Miller A, McLeod S, Mathur T, Morrissey I. 694. In vitro antibacterial activity of sulbactam-durlobactam (ETX2514SUL) against 121 recent *Acinetobacter baumannii* isolated from patients in India. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl_2):S314. doi:10.1093/ofid/ofz360.762.

O'Donnell J, Preston RA, Mamikonyan G, Stone E, Isaacs R. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intravenous durlobactam and sulbactam in subjects with renal impairment and healthy matched control subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(9):e00794-19. doi:10.1128/AAC.00794-19.

Papp-Wallace KM. The latest advances in β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(17):2169-84. Sagan O, Yakubsevitch R, Yanev K, Fomkin R, Stone E, Hines D et al. Pharmacokinetics and tolerability of intravenous sulbactam-durlobactam with imipenem-cilastatin in hospitalized adults with complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3):e01506-19. doi:10.1128/AAC.01506-19.

3. タニボルバクタム (VNRX-5133) + セフェピム

臨床的に重要な数種のβラクタマーゼ産生カルバペネム耐性グラム陰性桿菌（CREを含み、CRPAを含む可能性がある）に起因するcUTIおよびAPに対する広域スペクトル療法として試験されているβ-ラクタム/BLI併用。

- **投与経路および剤形**：8時間ごと静注投与（2時間点滴静注）19～23日間で3クール（長期静注治療）。
- **クラス、MoA および標的**：タニボルバクタム（VNRX-5133）は、クラスA、C、Dのβ-ラクタマーゼに対して活性を示すボロン酸ベースのBLIである。また、競合的阻害によりMBLにも作用する。セリン-β-ラクタマーゼ（SBL）に対する作用：可逆的共有結合阻害（および緩徐な解離）。セフェピムは第4世代セファロスポリンである。
- **細菌スペクトル／適用範囲**：CREの一部に対する阻害活性：クラスA（ESBL CTX-M、KPC-2、-3）、クラスB（MBL、特にNDM〔非遍在〕およびVIM）、クラスD（OXA-48）。CRPAに対し活性を有する可能性がある。IMPに対する活性はない。
- **交差耐性**：期待される。
- **適応、感染部位**：第3相臨床試験では、APを含むcUTIの患者におけるこの併用の有効性が評価された。
- **半減期**：30～105分。
- **用量**：cUTIおよびAPの治療に関する試験：8時間ごと2時間の点滴静注を19～23日間。
- **第3相試験（実施中）**：この併用は、582例の成人cUTI（APを含む）患者を対象にセフェピム・タニボルバクタムの有効性、安全性、および忍容性をメロペネムと比較評価する介入的、二重盲検、ランダム化、実薬対照、非劣性試験を通じて評価された（NCT03840148）。
 - **期間**：2019年8月7日～2021年12月14日
 - **試験デザイン**：介入的、探索的、二重盲検、ランダム化、実薬対照、非劣性臨床試験。この試験では、成人cUTI（APを含む）の治療におけるセフェピム・タニボルバクタム併用静注投与の有効性および安全性をメロペネム静注投与と比較する。
 - **試験対象集団**：ランダム化した（推定）582例の患者をいずれかの薬剤の8時間ごと2時間持続点滴静注を受ける群に並行して割り付ける。
 - この試験は9カ国の43施設で実施中である。
 - **この試験の組み入れ対象**は、治療薬に対し非耐性であることが判明したグラム陰性病原菌に起因するcUTIまたはAPであるとの診断が臨床評価および検査室評価により確認されていると治療責任医師が判断した成人（18歳以上）の男性および非妊娠女性であった。
 - **除外対象**は、cUTIに対して有効な抗菌薬治療を受けている（ランダム化前72時間の期間に24時間超）全患者、または治療薬以外の抗菌薬の全身投与を必要とする全患者、ならびにメロペネムに耐性の病原菌が認められた全患者、非グラム陰性病原菌または非細菌性病原体に起因するUTIが認められた全患者、および3種類以上の微生物が同定された全患者であった。また、性行為感染症または前立腺炎による尿路症状、腎周囲／腎膿瘍が認められるか、腎移植、血液透析または腹膜透析を受けている患者も除外した。
 - **主要転帰**：主要転帰は、m-MITT集団の患者のうち、静注療法を3クール受けた後に全体的な治療成功に到達したとTOC来院時（19～23日目）に判断された患者の割合とする。
 - **主要有効性評価項目**：複合成功転帰であるTOCにおける臨床的治癒（UTIのすべての中核症状が消失するか罹患前のベースラインの状態に回復し、患者が生存しており、cUTIに対し追加の抗菌薬治療を受けていなかった）、およびTOCにおける除菌（試験開始時に 10^5 CFU/mL以上であった標的のグラム陰性病原菌が 10^3 CFU/mL未満に減少）。
 - **主要有効性評価**は、治療薬に非耐性であると判断されたグラム陰性病原菌に感染したm-MITT集団の患者を対象として実施された。

参考文献

- Abdelraouf K, Almarzoky Abuhussain S, Nicolau DP. In vivo pharmacodynamics of new-generation β -lactamase inhibitor taniborbactam (formerly VNRX-5133) in combination with cefepime against serine- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3601-10.
- Daigle D, Hamrick J, Chatwin C, Kurepina N, Kreiswirth BN, Shields RK et al. 1370. Cefepime/VNRX-5133 broad-spectrum activity is maintained against emerging KPC- and PDC-variants in multidrug-resistant *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(Suppl_1):S419-20.
- Hamrick JC, Docquier JD, Uehara T, Myers CL, Six DA, Chatwin CL et al. VNRX-5133 (taniborbactam), a broad-spectrum inhibitor of serine- and metallo- β -lactamases, restores activity of cefepime in *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):e01963-19.
- Liu B, Trout RE, Chu GH, McGarry D, Jackson RW, Hamrick JC et al. Discovery of taniborbactam (VNRX-5133): a broad-spectrum serine- and metallo- β -lactamase inhibitor for carbapenem-resistant bacterial infections. *J Med Chem.* 2020;63(6):2789-801.
- Piccirilli A, Segatore B, Brisdelli F, Amicosante G, Perilli M. Potent inhibitory activity of Taniborbactam towards NDM-1 and NDM-1Q119X mutants, and "in vitro" activity of cefepime/taniborbactam against MBLs producing Enterobacterales. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;57(1):106228.
- Wang X, Zhao C, Wang Q, Wang Z, Liang X, Zhang F et al. In vitro activity of the novel β -lactamase inhibitor taniborbactam (VNRX-5133), in combination with cefepime or meropenem, against MDR Gram-negative bacterial isolates from China. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):1850-8. doi:10.1093/jac/dkaa053. Erratum in: *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(7):2019.
- List of all posters and conference abstracts/presentations on cefepime-taniborbactam (formerly cefepime/VNRX-5133) can be viewed at: <https://www.venatorx.com/posters/cefepime-taniborbactam-formerly-cefepimevnr-5133/> (accessed 26 January 2021).

4. エンメタゾバクタム (AAI-101) + セフェピム

この併用は、ESBL 産生 *Enterobacterales* の感染率が高い一定の状況（流行状況）において使用する、グラム陰性病原菌に起因する cUTI に対する（カルバペネムを使用しない）経験的治療薬として試験されている。

- **投与経路および剤形**：静脈内（8 時間ごと 2 時間の点滴を 7～14 日間）
- **クラス、MoA および標的**：β-ラクタム/BLI 併用エンメタゾバクタムは、細菌細胞への透過を強化したペニシラン酸スルホン ESBL 阻害薬である。セフェピムは第 4 世代セファロsporin である。
- **細菌スペクトル/適用範囲**：ESBL 産生セファロsporin 耐性 *Enterobacterales* および一部の CRE（クラス A）に対し阻害活性を有する。
- **交差耐性**：交差耐性の報告なし。
- **半減期**：2～3 時間。
- **用量（第 3 相試験）**：エンメタゾバクタム 500 mg、セフェピム 2 g、8 時間ごと 2 時間点滴静注を 7～14 日間。
- **感染部位、変動**：第 3 相臨床試験で上部 UTI（AP）を含む cUTI の患者 1034 例を対象としてこの併用の有効性が試験された。開発者から変動の報告はなかった。
- **第 3 相試験**：AP を含む cUTI 患者 1034 例を対象として、セフェピム・aai101 の有効性および安全性をピペラシリン + タゾバクタムと比較評価するランダム化、二重盲検試験（NCT03687255、EudraCT 2017-004868-35）。
- **期間**：2018 年 9 月 24 日～2020 年 2 月 15 日。
- **試験デザイン**：介入的、探索的、二重盲検、ランダム化、非劣性臨床試験で、エンメタゾバクタム（0.5 g）+ セフェピム（2 g）の有効性および安全性をタゾバクタム（0.5 g）+ ピペラシリン（4 g）（実薬対照）と比較した。
- **試験対象集団**：ランダム化された 1034 例の患者をいずれかの薬剤の 8 時間ごと 2 時間持続点滴静注を受ける群に並行して割り付けた。被験者は、試験薬に非耐性と判断されたグラム陰性病原菌に起因する cUTI または AP を有するが、他の面では健康な成人患者（18 歳以上）であった。
- この試験は 19 カ国で実施された。
- **この試験の組み入れ対象**は、臨床的徴候および症状を呈する成人（18 歳以上）の男性および非妊娠女性であった。臨床検査結果が cUTI または AP と一致すると予測される場合には、入院と静注抗微生物薬による 7 日以上初回治療が必要となる。膿尿は、(i) 非遠心尿中の白血球数 >10 個/mm³ または遠心尿沈渣中の白血球数 ≥ 10 個/高倍率視野、または (ii) 尿検査/ディップスティック検査で白血球エステラーゼ陽性の場合と定義する。被験者は、ランダム化前 48 時間以内にベースラインの尿培養検体の採取を受ける必要があった。
- **除外対象**は、尿培養検査でグラム陽性一次病原菌数が 10^5 CFU/mL 以上（汚染菌を除く）であったか、グラム染色でグラム陽性病原菌が疑われた患者（グラム染色は任意）、セフェピム、ピペラシリン + タゾバクタム、各製剤に使用されている賦形剤のいずれか、β-ラクタム系抗微生物薬のいずれか、または BLI のいずれかに対する重大な過敏症またはアレルギー反応の既往がある患者、妊娠中または授乳中の女性、抗微生物薬治療の追加を必要とする同時感染を有する患者、慢性の腎障害、肝障害、血液学的障害、または薬剤の吸収、分布または排出を妨げる他の疾患を有することが病歴聴取および身体診察ならびに他の既知の疾患から明らかになっている患者。
- **主要転帰**は、m-MITT 集団の患者のうち、以下の TOC 時に全体的な治療成功に到達した患者の割合であった。治療終了（EOT）7 日後（ ± 2 日）（7 日間の治療の場合）。ランダム化 19 日後（ ± 2 日）（7 日を超える治療の場合）。
- **主要有効性評価項目**は、TOCにおける臨床的成功（症状の消失）と除菌（尿培養中の細菌数が 10^3 CFU/mL 未満）との複合評価項目とした。
- **主要有効性評価**は、エンメタゾバクタム + セフェピムに非耐性（MIC ≤ 8 mg/L）かつピペラシリン + タゾバクタムに非耐性（MIC ≤ 64 mg/L）であると判定されたグラム陰性菌に感染した m-MITT 集団の患者を対象として実施された。事前に非劣性マージンを 10%に規定し、非劣性が確認された場合には優越性を検定する。

参考文献

- Belley A, Huband MD, Fedler KA, Watters AA, Flamm RK, Shapiro S et al. Development of broth microdilution MIC and disk diffusion antimicrobial susceptibility test quality control ranges for the combination of cefepime and the novel β -lactamase inhibitor enmetazobactam. *J Clin Microbiol*. 2019;57(8):e00607-19.
- Bernhard F, Odedra R, Sordello S, Cardin R, Franzoni S, Charrier C et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of enmetazobactam combined with cefepime in a neutropenic murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):e00078-20.
- Crandon JL, Nicolau DP. In vitro activity of cefepime/AAI101 and comparators against cefepime non-susceptible Enterobacteriaceae. *Pathogens*. 2015;4(3):620-5.
- Crandon JL, Nicolau DP. In vivo activities of simulated human doses of cefepime and cefepime-AAI101 against multidrug-resistant Gram-negative Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):2688-94.
- Morrissey I, Magnet S, Hawser S, Shapiro S, Knechtel P. In vitro activity of cefepime-enmetazobactam against Gram-negative isolates collected from US and European hospitals during 2014-2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7):e00514-19.
- Papp-Wallace KM, Bethel CR, Caillon J, Barnes MD, Potel G, Bajaksouzian S et al. Beyond piperacillin-tazobactam: cefepime and AAI101 as a potent β -lactam- β -lactamase inhibitor combination. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(5):e00105-19.
- Tselepis L, Langley GW, Aboklaish AF, Widlake E, Jackson DE, Schofield TW et al. In vitro efficacy of imipenem-relebactam and cefepime-AAI101 against a global collection of ESBL-positive and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105925.
- List of all posters and conference abstracts/presentations on cefepime-enmetazobactam (formerly known as AAI101) can be viewed at: <http://www.allecra.com/scientific-information> (accessed 27 January 2021).

5. ナフィスロマイシン（旧 WCK 4873）

ナフィスロマイシンは、ペニシリン耐性およびマクロライド耐性肺炎球菌株を含む定型および非定型呼吸器病原体に起因する成人市中感染細菌性肺炎（CABP）の治療薬として開発／最適化が進められている経口ラクトン・ケトライド系薬（マクロライド誘導体）である。

ナフィスロマイシンはラクトン・ケトライド系薬（マクロライド誘導体）であることから、CABP の治療において経口マクロライドの臨床的利点すべてが得られると同時に、マクロライド耐性の問題を克服できる可能性がある。

- ・ **投与経路および剤形：**経口（錠剤）。

- **クラス、MoA および標的：**ラクトン・ケトライドクラス。ケトライドはマクロライドの新規クラスである。ナフィスロマイシンはマクロライド系のエリスロマイシン A に由来し、マクロライド耐性の問題を克服するために改良されている。エリスロマイシン A と同様に、ナフィスロマイシンおよび他のケトライドは細菌の 50S リボソームサブユニットのペプチジルトランスフェラーゼ部位に作用することでタンパク質合成を阻害する。ケトライド系薬は複数の結合部位を利用するため、マクロライド系薬よりも高い親和性でリボソームに結合する。

注：入手可能な臨床データから：時間依存的殺菌作用を示すマクロライド系薬とは異なり、ケトライド系薬は濃度依存性殺菌の薬力学的要素を有する。

- **細菌スペクトル／適用範囲：**グラム陽性好気性菌および一部のグラム陰性好気性菌に対する *in vitro* 活性を有する。ナフィスロマイシンは、薬物排出や一部のリボソームタンパク質変異などが媒介する耐性を有する薬剤耐性 *S. pneumoniae* に対して活性を示す。
- **AMR：**交差耐性の報告なし。

注：マクロライド耐性は、次の 2 つの主要な機序に媒介される。薬剤排出ポンプ、および Erm メチルトランスフェラーゼの作用によって引き起こされるリボソーム内薬物標的部位の修飾。ナフィスロマイシンはリボソーム上の複数の位置で相互作用するため、マクロライド耐性株の一部に対して活性を示す可能性がある。

- ・ **半減期：**9.16 時間および 14.4 時間。

- **用量：**インドで実施された第 3 相 RCT で成人の CABP の治療に用いる予定の用量は 800 mg（400 mg 錠 2 錠）で、24 時間ごとに 3 日間経口投与する。
- **有害作用（第 1 相試験から）：**反復投与用量漸増試験では、健康成人 30 例に対しナフィスロマイシンの単回漸増用量経口投与（100 mg～1200 mg）を実施した。これらの被験者では、治療下で発現した有害作用（TEAE）はすべて軽度であり、フォローアップ時（投与 11～18 日後）に後遺症なく自然消退したと報告された。最も多く報告された TEAE は味覚不全（27%）、頭痛（19%）、悪心（15%）、鼓腸（12%）および浮動性めまい（12%）であった。中等度の嘔吐が 1 件報告された。（第 1 相試験の情報は ClinicalTrials.gov において識別番号 NCT03926962 および NCT03979859 で入手できる）。
- **薬物相互作用：**シトクロム P450（CYP）に対するナフィスロマイシンの阻害活性の評価が *in vitro* で行われた。その結果、ナフィスロマイシンは主要な CYP 酵素を阻害せず、CYP3A4/5 の弱い阻害薬であることが確認された。

- ・ **第 3 相試験：**現在、ナフィスロマイシンはインドでの第 3 相試験で評価が行われている。この試験は、インドの臨床試験レジストリに登録されている（登録番号：CTRI/2019/11/021964）。

- **期間：**最初の登録開始（インド）は 2019 年 12 月 31 日。この試験の予定期間は 3 年である。
- **試験デザイン：**成人患者の CABP の治療における経口ナフィロマイシンと経口モキシフロキサシンの有効性および安全性を比較する第 3 相、ランダム化、多施設共同、二重盲検、比較試験。
- **場所：**インド。
- **試験対象集団：**成人患者 488 例をランダム化し、ナフィスロマイシン 800 mg（400 mg 錠 2 錠）の 24 時間ごと経口投与を 3 日間受ける群か、モキシフロキサシン 400 mg の 24 時間ごと経口投与を 7 日間受ける群に割り付けた。
- **組み入れ基準：**試験実施計画書の定義に従い CABP と診断された 18 歳～90 歳の男女（詳細はこのリンクで試験登録番号 CTRI/2019/11/021964 をキーワードとして入手可能）。

- 試験参加者は同意文書を提出できなければならず、すべての女性参加者はスクリーニング時の尿または血清妊娠検査（β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン）が陰性でなければならず、また許容避妊法リストにある避妊法を TOC まで使用することに同意しなければならない。すべての男性被験者は、許容されるバリア避妊法を使用することに同意しなければならない。
- **除外基準：**以下のいずれかの肺炎が確認されたか疑われる患者はこの試験から除外される。
 - 誤嚥性肺炎。
 - HABP（急性期入院医療施設への 48 時間以上の入院後に臨床徴候および臨床症状が発現した肺炎と定義）。
 - 医療関連細菌性肺炎（介護施設などの長期ケア施設または亜急性医療施設で感染した肺炎と定義）。または、最近の入院（今回の入院前 90 日以内の 48 時間以上の入院）から退院した後に発症した肺炎。
 - VABP。48 時間以上の気管内挿管後に臨床徴候および臨床症状が発現した肺炎と定義。
 - ウイルス性、マイコバクテリア性、真菌性肺炎など、治験薬（ナフィスロマイシン、モキシフロキサシン）に耐性を示す病原体によって引き起こされる可能性のある肺炎。
 - 閉塞後肺炎。
 - CF、気管支拡張症またはその他の慢性肺疾患に関連する肺炎。
 - 膿胸（肺炎随伴性胸水は除外基準ではない）または肺膿瘍の疑いまたは確定。
 - 非感染性の原因が疑われるか確定した肺浸潤（肺塞栓症、過敏性肺炎、うっ血性心不全など）。

以下の場合も除外する。

- ランダム化前 72 時間以内に、現在の CABP に対し潜在的に有効な全身性抗菌薬介入治療として 1 回以上の投与を受けた患者。ただし、短時間作用性抗菌薬の単回投与による以前の治療を除く。
- CABP 管理のために潜在的に有効な全身抗菌薬治療を補助的または追加的に併用する必要がある患者。
- 重大な免疫疾患のエビデンスを有する被験者。

（注：情報源および組み入れ基準と除外基準の詳細は、このリンクで治験登録番号 CTRI/2019/11/021964 をキーワードとして入手できる。）

- **主要転帰：**MITT 解析対照集団において経口ナフィスロマイシンが経口モキシフロキサシンに対して TOC（4 日目）に臨床的奏効率の面で非劣性であることを立証すること。また、安全性解析対照集団において経口ナフィスロマイシンの全体的な安全性を評価すること。
- **主要有効性評価項目は、TOC 来院時における臨床的成功（症状が消失し新たな症状の発現なし）とする。**

参考文献

- Flamm RK, Rhomberg PR, Sader HS. In vitro activity of the novel lactone ketolide nafithromycin (WCK 4873) against contemporary clinical bacteria from a global surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):e01230-17.
- Bailey M, Chettiath T, Mankin AS. Induction of erm (C) expression by noninducing antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):866-74.
- Chavan R, Zope V, Chavan N, Patil K, Yeole R, Bhagwat S et al. Assessment of the in vitro cytochrome P450 (CYP) inhibition potential of nafithromycin, a next generation lactone ketolide antibiotic. *Xenobiotica.* 2021;51(3):251-61.
- Iwanowski P, Bhatia A, Gupta M, Patel A, Chavan R, Yeole R et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral nafithromycin (WCK 4873) after single or multiple doses and effects of food on single-dose bioavailability in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12):e01253-19.

Rosato A, Vicarini H, Bonnefoy A, Chantot JF, Leclercq R. A new ketolide, HMR 3004, active against streptococci inducibly resistant to erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(6):1392-6.

Veeraraghavan B, Varghese R, Saigal K, Balasubramanian S, Bai PS, Lal YB et al. Activity of novel lactone ketolide nafithromycin against multicentric invasive and non-invasive pneumococcal isolates collected in India. *JAC Antimicrobial Resist*. 2021;3(2):dlab066.

Zhanel GG, Walters M, Noreddin A, Vercaigne LM, Wierzbowski A, Embil JM et al. The ketolides: a critical review. *Drugs*. 2002;62(12):1771-804. doi:10.2165/00003495-200262120-00006. PMID: 12149046.

Zhong P, Cao Z, Hammond R, Chen Y, Beyer J, Shortridge VD et al. Induction of ribosome methylation in MLS-resistant *Streptococcus pneumoniae* by macrolides and ketolides. *Microb Drug Resist*. 1999;5(3):183-8.

Phase III, randomised, multicenter, double-blind, comparative study to determine the efficacy and safety of oral nafithromycin versus oral moxifloxacin in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia (CABP) in adults. India. Trial registration no. CTRI/2019/11/021964 available via <http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/advancesearchmain.php>.

6. ゾリフロダシン

単純性淋疾の治療を目的として開発中である。

- **投与経路および剤形**：経口。経口懸濁液用に調合された粉末（懸濁液の安全かつ正確な調製に求められる要件、手順、または品質・感染管理要件に関する情報なし）。単回投与。
- **クラス、MoA、標的**：ファースト・イン・クラス（スピロピリミジントリオン）。トポイソメラーゼ II 型酵素（標的）を阻害するが、細菌ジャイレース内の結合はフルオロキノロン系薬が結合する部位とは異なる。
- **細菌スペクトル／適用範囲**：ゾリフロダシンは、*N. gonorrhoeae* の治療薬として試験されている。この新規標的（結合部位）は、フルオロキノロン耐性株に起因する感染症の治療に有効性を示す可能性がある。前臨床 in vitro 試験では、*N. gonorrhoeae* の臨床分離株（高度シプロフロキサシン耐性株および MDR 株を含む）に対する優れた作用が報告された。
- **交差耐性**：初期の所見では、フルオロキノロン系薬（またはその他のトポイソメラーゼ阻害薬）との交差耐性は示されていない。
- **半減期**：5～6 時間。
- **第 3 相の予定用量**：単回投与、3 g 経口投与。
- **有害作用**：18～55 歳の成人男女被験者約 180 例を対象とした第 2 相 RCT では、59 例で計 84 件の有害事象が報告された。そのうち 21 件はゾリフロダシンに起因する有害事象であり、一般に軽度で自己限定的な GIT 関連事象であった。
- **感染部位、変動**：単純性泌尿生殖器淋菌感染症および直腸淋菌感染症の大多数において経口ゾリフロダシンによる治療が成功したが、咽頭感染の治療における有効性はこれに比べ低かった。
- **第 3 相試験（実施中）**：単純性淋疾の成人患者 1092 例を対象として、ゾリフロダシン 3 g 単回経口投与とセフトリアキソン（500 mg、IM）との併用とアジスロマイシン（1 g、経口）とを比較する、多施設共同、探索的、非盲検、ランダム化、非劣性臨床試験（NCT03959527、EudraCT 2019-000990-22）。
 - **期間**：2019 年 9 月 27 日～2023 年 7 月 31 日。
 - **試験デザイン**：2：1 ランダム化デザインを使用して、ゾリフロダシン 3 g 単回経口投与とセフトリアキソン（500 mg、IM）との併用とアジスロマイシン（1 g、経口）とを比較する探索的、非盲検、ランダム化、非劣性臨床試験。第 2 相試験と同様に、第 3 相試験でも *N. gonorrhoeae* に起因する泌尿生殖器感染症を主な登録基準として規定する。泌尿生殖器以外の単純性感染症におけるゾリフロダシンの有用性を探索するために、これらの感染症の有無をこの第 3 相試験の副次的転帰として試験する。
 - **試験対象集団**：推定で単純性淋疾患者 1092 例。
 - この試験は 4 カ国（オランダ、南アフリカ、タイ、米国）で実施中である。
 - **この試験の組み入れ対象**は、スクリーニング前 14 日間に泌尿生殖器淋疾の臨床徴候および臨床症状を呈していたか、未治療の単純性泌尿生殖器淋疾を有すると診断検査（培養検査または核酸増幅検査 [NAAT] 陽性、またはグラム染色ないしメチレンブルー検査／ゲンチアナバイオレット染色陽性）で判定されたか、またはこれらの診断検査を用いたスクリーニングの前 14 日間に淋疾を有する人物と無防備な性的接触を持った、12 歳以上で体重 35 kg 以上の男性および非妊娠女性である。
 - **除外対象**は、複雑性または播種性淋疾患者（骨盤内炎症性疾患、精巣上体炎、または他の疾患で示される）、妊娠中または授乳中の女性、または抗微生物薬治療の追加が必要な同時感染を有する患者（登録時のクラミジア感染症など）である。
 - **主要転帰**は、m-MITT 集団の患者のうち、全体的な治療成功に到達したと主要評価項目である TOC の時点（治療後 6 日目）に判断された患者の割合とする。
 - **主要有効性評価項目**は、TOC 来院時に尿道または子宮頸部の培養検査で判定した微生物学的治療とする。

- 主要有効性評価は、介入治療に対して非耐性の *N. gonorrhoeae* 株に起因する単純性泌尿生殖器感染症を有する m-MITT 集団の被験者を対象として実施する。
- 小規模な第2相 RCT (m-MITT 集団の患者 141 例) の初期の結果から、若干の変動はあるものの、各感染部位で同等の作用が得られる可能性が示された。具体的には、泌尿生殖器感染症の治癒率は 96% ($n = 113$)、直腸感染症の治癒率は 100% ($n = 12$) であった。一方、咽頭感染症の治癒率は、ゾリフロダシン 2 g の投与を受けた被験者で 8 例中 4 例 (50%)、ゾリフロダシン 3 g の投与を受けた被験者で 11 例中 9 例 (82%) であった。

参考文献

- Alm RA, Lahiri SD, Kutschke A, Otterson LG, McLaughlin RE, Whiteaker JD et al. Characterization of the novel DNA gyrase inhibitor AZD0914: low resistance potential and lack of cross-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(3):1478–86.
- Basarab GS, Kern GH, McNulty J, Mueller JP, Lawrence K, Vishwanathan K et al. Responding to the challenge of untreatable gonorrhea: ETX0914, a first-in-class agent with a distinct mechanism-of-action against bacterial Type II topoisomerases. *Sci Rep*. 2015;5(1):1–4.
- Biedenbach DJ, Huband MD, Hackel M, de Jonge BLM, Sahm DF, Bradford PA. In vitro activity of AZD0914, a novel bacterial DNA gyrase/topoisomerase IV inhibitor, against clinically relevant Gram-positive and fastidious Gram-negative pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(10):6053–63.
- Bradford PA, Miller AA, O'Donnell J, Mueller JP. Zoliflodacin: an oral spiropyrimidinetrione antibiotic for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, including multi-drug-resistant isolates. *ACS Infect Dis*. 2020;6(6):1332–45.
- Damiaõ Gouveia AC, Unemo M, Jensen JS. In vitro activity of zoliflodacin (ETX0914) against macrolide-resistant, fluoroquinolone-resistant and antimicrobial-susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5):1291–4.
- Huband MD, Giacobbe RA, Lane DJ, Minyard M, Panchal RG, Mueller JP et al., editors. In vitro antibacterial activity of AZD0914: a new spiropyrimidinetrione bacterial DNA gyrase inhibitor against potential agents of bioterrorism. In: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Poster F-462, 5–9 September 2014, Washington (DC).
- Jacobsson S, Golparian D, Alm RA, Huband M, Mueller J, Jensen JS et al. High in vitro activity of the novel spiropyrimidinetrione AZD0914, a DNA gyrase inhibitor, against multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates suggests a new effective option for oral treatment of gonorrhea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5585–8.
- Kohlhoff SA, Huband MD, Hammerschlag MR. In vitro activity of AZD0914, a novel DNA gyrase inhibitor, against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(12):7595–6.
- Su XH, Wang BX, Le WJ, Liu YR, Wan C, Li S et al. Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Nanjing, China, are sensitive to killing by a novel DNA gyrase inhibitor, ETX0914 (AZD0914). *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):621–3.
- Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, Hook III EW, Seña AC, Long J et al. Single-dose zoliflodacin (ETX0914) for treatment of urogenital gonorrhea. *New Engl J Med*. 2018;379(19):1835–45.
- Unemo M, Ringlander J, Wiggins C, Fredlund H, Jacobsson S, Cole M. High in vitro susceptibility to the novel spiropyrimidinetrione ETX0914 (AZD0914) among 873 contemporary clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates from 21 European countries from 2012 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5220–5.
- Waites KB, Crabb DM, Duffy LB, Huband MD. In vitro antibacterial activity of AZD0914 against human mycoplasmas and ureaplasmas. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3627–9.

7. ゲボチダシン

単純性泌尿生殖器淋疾および uUTI（グラム陽性およびグラム陰性球菌に起因する）の治療を目的として開発中の新規トポイソメラーゼ阻害薬。

- **投与経路および剤形**：静脈内／経口。
- **クラス、MoA および標的**：新規の細菌トポイソメラーゼ II 阻害薬（トリアザセナフチレン系）。細菌 DNA ジャイレースの GyrA サブユニットおよび細菌トポイソメラーゼ静注 ParC サブユニット上の固有部位で相互作用することにより、細菌 DNA 複製を選択的に阻害する。
- **細菌スペクトル／適用範囲**：*N. gonorrhoeae* に対する阻害活性を有する。
- **交差耐性**：フルオロキノロン系薬とのある程度の交差耐性が報告されている（結合部位が重複／近接している可能性がある）。
- **感染部位、変動**：第 3 相臨床試験では、uUTI（成人女性）および単純性泌尿生殖器淋疾（成人）におけるこの併用の有効性が評価された。
- **半減期**：12.1～12.6 時間。経口バイオアベイラビリティ：約 50%。
- **用量**：uUTI（成人女性のみを対象）：ゲボチダシン 1500 mg（750 mg 錠 2 錠）を 12 時間ごと 1 日 2 回 5 日間経口投与。単純性泌尿生殖器淋疾：治験実施施設で 3000 mg（750 mg 錠 4 錠）を経口投与した後、外来で 3000 mg（750 mg 錠 4 錠）を経口投与した。
 - 吸収性が低いため、経口用量が高い。GIT での吸収性が低く、経口用量の 53%が糞便中に排泄される（静脈内投与量の 59%は尿中に排泄される）。有害作用（uUTI を有する女性患者 22 例を対象とした第 2a 相試験から）：有害作用は 95%（ $n = 21/22$ ）で発現した。最も多く報告されたのは、下痢、悪心、嘔吐を含む GIT 関連の有害作用であった（被験者の 10%超）。単純性淋疾患者 105 例の治療に関する別の第 2 相試験で最も高頻度であった有害作用は、下痢（27%）、鼓腸（23%）、腹痛（15%）および悪心（13%）であった。経口投与で最も多く報告された有害作用は下痢であった（4/6、67%）。
- **第 3 相試験**：成人における uUTI および単純性淋疾の治療薬として、2 つの第 3 相非盲検 RCT（EAGLE-1 試験および EAGLE-2 試験）において評価中である。
- **EAGLE-1 試験**（NCT04010539—単純性泌尿生殖器淋疾の治療におけるゲボチダシンの有効性および安全性をセフトリアキソン + アジスロマイシンと比較）。
 - **期間**：2019 年 10 月 22 日～2023 年 8 月 4 日
 - **試験デザイン**：*N. gonorrhoeae* に起因する単純性泌尿生殖器淋疾の治療におけるゲボチダシンの有効性および安全性をセフトリアキソン + アジスロマイシンと比較する、思春期および成人患者を対象とした介入的、ランダム化、多施設共同、非盲検試験。
 - **試験対象集団**：単純性泌尿生殖器淋疾を呈する被験者 600 例をランダム化し、ゲボチダシン経口投与（ベースライン時に単回投与。すなわち 1 日目の来院時に初回投与を受け、その 6～12 時間後に施設外で 2 回目の経口投与を自己投与として実施）を受ける群か、ベースライン時（1 日目の来院時）にセフトリアキソン単回 IM 投与 + アジスロマイシン単回経口投与を受ける群に割り付ける。
 - この試験は、5 カ国（オーストラリア、ドイツ、スペイン、イギリス、米国）の 47 カ所で実施されている。
 - **この試験の組み入れ対象**は、泌尿生殖器淋菌感染症（咽頭または直腸の淋菌感染症を伴う、または伴わない）が臨床的に疑われ、以下のいずれかに該当する体重 45 kg 超で 12 歳以上の思春期および成人患者である：培養検査で *N. gonorrhoeae* 陽性となった既往があるか、スクリーニング前 5 日以内にグラム陰性細胞内双球菌の感染が推定されたか（未治療）、グラム染色陽性であるか（泌尿生殖器検体のみ）、またはスクリーニング前 7 日以内に NAAT アッセイで *N. gonorrhoeae* 陽性となった（未治療）。
 - **除外対象**は、複雑性または播種性淋疾患者（骨盤内炎症性疾患、精巣上体炎、または他の疾患で示される）、妊娠中または授乳中の女性、抗微生物薬治療の追加が必要な同時感染を有する患者（登録時のクラミジア感染症など）、既知のアレルギーを有する患者、薬物使用者、または概説した試験実施計画書に従う試験参加を不可能にし得る慢性疾患を有する患者である。
 - **主要転帰**は、TOC 時（治療後 8 日目まで）に泌尿生殖器部位からの *N. gonorrhoeae* の除菌が培養検査で確認された患者の割合とする。

- **主要有効性評価項目**：TOC 来院時における微生物学的成功。泌尿生殖器部位に関する TOC は、治療後 3～7 日目に *N. gonorrhoeae* の除菌が培養検査で確認されることと定義する。
- **EAGLE-2 試験**（NCT04020341—uUTI の治療におけるゲポチダシンの有効性及び安全性をニトロフラントインと比較）。
 - **期間**：2019 年 10 月 22 日～2022 年 12 月 22 日
 - **試験デザイン**：思春期および成人女性を対象とし、uUTI（急性膀胱炎）の治療における経口ゲポチダシンの有効性及び安全性をニトロフラントイン（実薬対照）と比較する介入的、ランダム化、多施設共同、並行群、二重盲検試験。
 - **試験対象集団**：uUTI を呈する女性被験者 2055 例（推定）をランダム化し、経口ゲポチダシン 1500 mg + ニトロフラントイン対応プラセボを投与する群か、経口ニトロフラントイン 100 mg + ゲポチダシン対応プラセボを投与する群（両群とも 12 時間ごと 5 日間投与）に並行して割り付けた。
 - この試験は 9 カ国（ブルガリア、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、メキシコ、スペイン、イギリス、米国）で実施されている。
 - **この試験の組み入れ対象**は、予め規定した臨床基準または検査室診断基準を用いた臨床的評価により uUTI を発症していると治験責任医師が判断した、体重 45 kg 超の 12 歳以上の思春期および成人非妊娠女性）である。
 - **除外対象**は、養護施設または介護施設に入所している患者、体重 45 kg 未満であるか複雑性感染症を有する患者、治験薬に対する過敏症／アレルギーの既往を有する患者、免疫低下状態にある患者、慢性／急性の腎／肝疾患または腎／肝機能障害の既往がある患者、妊娠中または授乳中の女性、抗微生物薬治療の追加が必要な既知の同時感染を有する患者、既知のアレルギーを有する患者、薬物使用者、または試験参加を不可能にし得る慢性疾患を有する患者である。
 - **主要転帰**：TOC 時（13 日目まで）において全体的な治療奏効に到達した患者の割合。
 - **主要有効性評価項目**は、TOC 来院時における臨床的成功と微生物学的成功との複合成功転帰とする。他の組み合わせ（臨床的成功 + 微生物学的成功以外の組み合わせ）はすべて、治療奏効の点から失敗とみなす。

参考文献

- Bax BD, Chan PF, Eggleston DS, Fosberry A, Gentry DR, Gorrec F et al. Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature*. 2010;466(7309):935-40. doi:10.1038/nature09197.
- Biedenbach DJ, Bouchillon SK, Hackel M, Miller LA, Scangarella-Oman NE, Jakielaszek C et al. In vitro activity of gepotidacin, a novel triazaacenaphthylene bacterial topoisomerase inhibitor, against a broad spectrum of bacterial pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(3):1918-23. doi:10.1128/AAC.02820-15.
- Flamm RK, Farrell DJ, Rhomberg PR, Scangarella-Oman NE, Sader HS. Gepotidacin (GSK2140944) in vitro activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7):e00468-17.
- Farrell DJ, Sader HS, Rhomberg PR, Scangarella-Oman NE, Flamm RK. In vitro activity of gepotidacin (GSK2140944) against *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e02047.
- Jacobsson S, Golparian D, Scangarella-Oman N, Unemo M. In vitro activity of the novel triazaacenaphthylene gepotidacin (GSK2140944) against MDR *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(8):2072-7.
- Negash K, Andonian C, Felgate C, Chen C, Goljer I, Squillaci B et al. The metabolism and disposition of GSK2140944 in healthy human subjects. *Xenobiotica*. 2016;46(8):683-702.
- Overcash JS, Tiffany CA, Scangarella-Oman NE, Perry CR, Tao Y, Hossain M et al. Phase 2a pharmacokinetic, safety, and exploratory efficacy evaluation of oral gepotidacin (GSK2140944) in female participants with uncomplicated urinary tract infection (acute uncomplicated cystitis). *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(7):e00199-20.
- Scangarella-Oman NE, Hossain M, Dixon PB, Ingraham K, Min S, Tiffany CA et al. Microbiological analysis from a phase 2 randomized study in adults evaluating single oral doses of gepotidacin in the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea caused by *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(12):e01221-18.
- Taylor SN, Morris DH, Avery AK, Workowski KA, Batteiger BE, Tiffany CA et al. Gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea: a phase 2, randomized, dose-ranging, single-dose evaluation. *Clin Infect Dis*. 2018;67(4):504-12.

8. リジニラゾール

CDI の治療薬として現在開発中の新規ビス-ベンズイミダゾール抗菌薬。

- **投与経路および剤形：**経口。
- **クラス、MoA および標的：**MoA としては、DNA 副溝（新規の構造およびクラス）への結合を介すると可能性がある細胞分裂（または細胞増殖）への選択的阻害が提案されている。
- **細菌スペクトル／適用範囲：***C. difficile* に対する活性を有する。第 1 相および第 2 相試験のエビデンスから、リジニラゾールの殺菌活性が腸内マイクロバイオーームに及ぼす影響は従来の治療法と比較して極めて小さいこと、またリジニラゾールに曝露した複数の *C. difficile* 株で生理活性、IL-8（インターロイキン-8）濃度および毒素 A・B の濃度が低下したことから抗炎症作用を有することが示されている。これらのデータから、CDI の再発リスクを低減させる可能性があると思われる。
- **交差耐性：**交差耐性は報告されていない（新規のクラスおよび構造）。
- **用量：**200 mg を 12 時間ごと 1 日 2 回 10 日間経口投与。
- **有害作用：**患者 100 例を対象としてリジニラゾールによる CDI 治療の安全性と有効性をバンコマイシンと比較評価した第 2 相試験によると、リジニラゾールで治療した患者の 82% ($n = 41/50$) が発現し、その大半は軽度であった（40%が GIT 関連）。重篤な有害作用（低カリウム血症）が 1 件報告された。
- **第 2 相試験において、リジニラゾールの安全性と有効性が 2 つの従来型抗微生物薬（フィダキソマイシンおよびバンコマイシン）と比較評価された。**
- **2 つのうちの最初の第 2 相試験では、*C. difficile* 関連下痢症（CDAD）の治療薬として、リジニラゾールとバンコマイシンとの比較が行われた（NCT02092935）。**
 - **期間：**2014 年 6 月 26 日～2015 年 10 月
 - **試験デザイン：**CDAD 治療におけるリジニラゾール 200 mg 1 日 2 回 10 日間経口投与（交互にプラセボ 200 mg を 1 日 2 回投与）の有効性および安全性をバンコマイシン 25 mg カプセル 1 日 4 回 10 日間経口投与と比較して検討するランダム化、二重盲検、実薬対照、非劣性臨床試験。
 - **試験対象集団：**CDI の臨床的に診断され、検査室診断検査を受けた被験者 100 例。
 - この試験は米国およびカナダの 33 の実施医療機関で実施中である。
 - **この試験の組み入れ対象は、**CDI の臨床診断が検査室診断検査により確認され、現在の CDAD に対して 24 時間を超える抗微生物薬治療を受けていない成人（18 歳以上）であった。
 - **除外対象は、**生命を脅かす大腸炎または劇症大腸炎を有する患者、およびこの試験の時点で CDAD に対して抗微生物薬またはその他の方法による治療を受けている患者であった。
 - **主要評価項目は**臨床的奏効の持続とし（治療終了時に臨床的治癒が認められ、30 日以内に再発がないことと定義）、これを非劣性の立証に使用した（非劣性マージン 15%）。
 - **試験の結果および結論：**この試験では、主要有効性試験に含めた CDI 患者 69 例（リジニラゾール群 36 例、バンコマイシン群 33 例）においてバンコマイシンに対するリジニラゾールの優越性が立証され、TOC 来院時における ORR はリジニラゾール群で 66.7% ($n = 24/36$)、バンコマイシン群で 42.4% (14/33)、パーセント値の差は 21.1% (90% CI : 3.1~39.1、 $P = 0.0004$) であったと報告された。また、リジニラゾールの忍容性は良好であり、有害事象プロファイルはバンコマイシンと同等であった。
- **2 つ目の第 2 相試験では、CDI の治療に使用したリジニラゾールとフィダキソマイシンの比較が行われた（NCT02784002）。**
 - **期間：**2014 年 12 月～2016 年 8 月
 - **試験デザイン：**CDI の治療を目的としたリジニラゾール（200 mg 1 日 2 回）10 日間投与の安全性および有効性をフィダキソマイシン（200 mg 1 日 2 回）10 日間投与と比較検討する、ランダム化、非盲検、実薬対照臨床試験。
 - **試験対象集団：**CDI の臨床診断と検査室診断検査を受けた被験者 27 例。

- この試験は3カ国（チェコ共和国、イギリス、米国）で実施された。
- この試験の組み入れ対象は、CDIの臨床診断が検査室診断検査により確認され、現在のCDIに対して30時間を超える抗微生物薬治療を受けていなかった成人（18歳以上）であった。
- 除外対象は、生命を脅かすCDIまたは劇症CDIの患者、1年以内にCDIエピソードが2回以上発現した患者、および妊娠中または授乳中の女性であった。
- 試験の結果および結論：この試験では、EOTから30日後の臨床的奏効の持続は両群で同程度であったと報告された。すなわち、リジニラゾール群では50%、フィダキソマイシン群では46.2%、投与群間差は2.9%（95% CI：-30.8~36.7）であった。この試験では、CDI治療中、腸内マイクロバイオームの多様性保持度がフィダキソマイシンよりもリジニラゾールで高かったことも報告された。この所見はCDIの再発率が低いことと一致していると結論付けられた。
- 第3相試験：2つの第3相試験（Ri-CoDiFY 1試験およびRi-CoDiFY 2試験）が現在進行中である。これらの試験では、リジニラゾール（200 mg 1日2回/10日間）による臨床的奏効の持続をバンコマイシン（125 mg 1日2回/10日間）と比較する。
- 第3相試験：上記の2試験（NCT03595553 および NCT03595566）。
 - 期間：2019年1月~2021年11月
 - CDIの治療におけるリジニラゾールの有効性と安全性をバンコマイシンと比較する介入、四重盲検、並行群間比較、ランダム化、実薬対照、非劣性試験。
 - 試験対象集団：成人患者680例（各試験の推定数）をランダム化し、経口リジニラゾール（12時間ごと200 mg）の投与を10日間受ける群か、バンコマイシン（6時間ごと125 mg）の投与を10日間受ける群に並行して割り付ける。
 - これらの試験は28カ国（アルゼンチン、オーストラリア、ベラルーシ、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チリ、チェコ共和国、エストニア、フランス、ジョージア、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、韓国、ラトビア、リトアニア、メキシコ、ニュージーランド、ペルー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア、スペイン、米国）の180以上の施設で実施される予定である。
 - この試験の組み入れ対象は、下痢を含むCDIの徴候および症状を呈し、CDI抗微生物薬療法が必要であると治験責任医師が考え、ランダム化前72時間以内に採取した糞便検体が遊離毒素検査で*C. difficile* 毒素Aまたは毒素B陽性となった成人（18歳以上）である。
 - 除外対象は、有効な抗菌薬療法を受けている全患者（ランダム化の24時間以上前から）、または中等度から重度の肝疾患、重度の好中球減少症、ベースライン時のQTc（補正QT間隔）が500 ms超、先天性QT延長症候群、非代償性心不全、K⁺またはMg⁺⁺の血中濃度未補正值異常、または重度の左室肥大の既往を有する患者である。
 - 主要転帰は、TOC来院時に治験責任医師が判定する臨床的奏効である。
 - 主要有効性評価項目は、臨床的奏効の達成である。これは、TOC来院時に臨床的治癒が認められ、EOT後30日以内に再発が認められないことと定義する。
 - 主要有効性評価は、m-MITT集団（糞便中の遊離毒素の存在によりCDIが確認され、治験薬の投与を1回以上受ける群にランダムに割り付けられた全被験者）で実施する。
 - 非劣性マージン：15%。

参考文献

Bassères E, Endres BT, Khaleduzzaman M, Miraftabi F, Alam MJ, Vickers RJ et al. Impact on toxin production and cell morphology in *Clostridium difficile* by ridinilazole (SMT19969), a novel treatment for *C. difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(5):1245-51. doi:10.1093/jac/dkv498.

Bassères E, Endres BT, Vickers R, Alam MJ, Begum K, Garey K. Transcriptome functional analysis of *Clostridium difficile* exposed to ridinilazole: insight into potential mechanism of action. In: Abstracts of the Twenty-seventh European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria: Abstract EP0404. Hoboken (NJ): Blackwell; 2017.

Carlson TJ, Gonzales-Luna AJ, Garey KW. Recent developments in antimicrobial therapy for gastrointestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37(1):30–6. doi:10.1097/MOG.0000000000000696.

Cho JC, Crotty MP, Pardo J. Ridinilazole: a novel antimicrobial for *Clostridium difficile* infection. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(2):134–40. doi:10.20524/aog.2018.0336.

Goldstein EJ, Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CV. Comparative in vitro activities of SMT19969, a new antimicrobial agent, against *Clostridium difficile* and 350 gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic intestinal flora isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):4872–6. doi:10.1128/AAC.01136-13.

Mitra M, Chilton C, Freeman J, Wood H, Quirke P, Taylor M et al. Preservation of gut microbiome following ridinilazole vs. fidaxomicin treatment of *Clostridium difficile* infection. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(Suppl_1):S526–7. doi:10.1093/ofid/ofx163.1372.

Qian X, Yanagi K, Kane AV, Alden N, Lei M, Snyderman DR et al. Ridinilazole, a narrow spectrum antibiotic for treatment of *Clostridioides difficile* infection, enhances preservation of microbiota-dependent bile acids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020;319(2):G227–37.

Vickers R, Robinson N, Best E, Echols R, Tillotson G, Wilcox M. A randomised phase 1 study to investigate safety, pharmacokinetics and impact on gut microbiota following single and multiple oral doses in healthy male subjects of SMT19969, a novel agent for *Clostridium difficile* infections. *BMC Infect Dis*. 2015;15:91. doi:10.1186/s12879-015-0759-5.

Vickers RJ, Tillotson GS, Nathan R, Hazan S, Pullman J, Lucasti C et al. Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(7):735–44. doi:10.1016/S1473-3099(17)30235-9.



World Health Organization
Antimicrobial Resistance Division
20 Avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland
<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>

翻訳・発行
国立国際医療研究センター病院
AMR 臨床リファレンスセンター
住所：〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1
メールアドレス：amr-crc@hosp.ncgm.go.jp
ホームページ：https://amrcrc.ncgm.go.jp

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究
(22HA1004)

分担研究報告書

PK/PD 解析評価に関する研究

研究分担者	浜田 幸宏	東京女子医科大学病院 薬剤部	薬剤部長
研究協力者	深谷 寛	東京女子医科大学病院 薬剤部	薬剤副部長
研究協力者	海老原 文哉	東京女子医科大学病院 薬剤部	主任
研究協力者	丸山 拓実	東京女子医科大学病院 薬剤部	部員
研究協力者	笠井 英史	慶應義塾大学 殿町先端研究教育連携ス クエアファーマコメトリクス・システム 薬理研究室	准教授
研究協力者	小泉 龍士	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	主任研究員
研究代表（協 力）者	松永展明	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	臨床疫学室長

研究要旨

目的：

抗微生物薬に関わる適応外使用の実態調査と薬物動態学/薬力学（PK/PD）解析による至適投与量の探索について検討した。

方法：

- 1) 抗微生物薬の国内添付文書の用法・用量に対して、海外用量やガイドライン等との相違を抽出し、適応外使用となるような実態について単施設調査を行った。
- 2) AMR で問題となる 1 つに ESBL 産生菌があり、カルバペネムスペアリングとしてセフメタゾールまたはフロモキシセフが挙げられる。これら薬剤に対し既報や添付文書情報等から解析ソフト Pheonix を用いてモデル&シミュレーションを行い、至適投与量および PK/PD ブレイクポイントを算出した。

結果：

- 1) 適応外使用となるような抗微生物薬の実態を単施設調査した結果、104 製品中、20 品目の 19.2%が該当していたことが明らかとなった。

2) 各薬剤について腎機能別 PK/PD ブレイクポイントを算出し、セフメタゾールでは、腎機能 (CCr) が 30 mL / min では 1 g q12、31~59 mL / min では 1 g q8、60 mL / min を超える患者では 1 g q6 と算出され、フロモキシセフ (CCr) が 10 mL / min では 1 回 1 g を 1 日 1 回、30~50 mL / min では 1 回 1 g を 1 日 2 または 3 回、60 mL / min を超える患者では 1 回 1 g を 1 日 4 回と最適投与方法が算出された。

結語：国内における適応外使用に関して、単施設調査ではあるものの、その実態が明らかになったことは臨床上貴重な情報である。また PK/PD 解析によって得られた結果は、現在、AMR で問題となっている ESBL 産生菌に対し、カルバペネム系抗菌薬を温存するための至適投与方法・投与量を推奨できる臨床にも直結する資料となった。

A. 研究目的

新規抗微生物薬開発の停滞している現在、既存の抗微生物薬を長期的に利用出来る体制の構築は、薬剤耐性菌による疾病負荷を軽減するために重要である。本研究では既存の抗菌薬の有効性を長期に温存することを目的として、①未承認・既承認薬について国内外の最新知見を調査して必要な薬剤を明らかにすると共に、薬物動態学・薬力学 (PK/PD) 理論、を元に抗微生物薬適正使用に関する効果的な介入を明らかにする。

B. 研究方法

1) 抗微生物薬の国内添付文書の用法・用量に対して、海外用量やガイドライン等との相違を抽出し、適応外使用となるような実態について単施設調査を行った。2017 年 6 月から 2021 年 12 月までに東京女子医科大学病院において、適応外等委員会で審議された申請のうち、未承認薬や禁忌薬を除いた適応外薬の申請のみを調査対象とした。なお、適応外薬は添付文書上の主に適応症、用法・用量において逸脱した使用が該当する。年次で適応外申請された件数と申請後に承認された件数を調査し、申請および承認された薬剤のうち抗微生物薬においても同様に申請された件数と申請後に承認された件数を調査した。さらに承認された適応外薬を薬価基準収載医薬品コードの薬効分類番号を用いて分類し、薬効分類ごとの承認件数を確認した。

2) セフメタゾールとフロモキシセフの PK / PD ターゲットは time above MIC (T>MIC) が 70% で殺菌活性を示す。そのため Phoenix NLME バージョン 8.1 (Certara) を用いてターゲット値を算出するにあたり、PK およびモンテカルロシミュレーション (MCS) 解析を行った。公開されたデータを用いて MCS 研究データを実装し、シミュレーションによって目標達成の確率 (PTA ≥ 90%) を算出した。PK/PD ブレイクポイントは、クレアチニンクリアランス (CCr) 毎に T>MIC:70% が probability of target attainment (PTA ≥ 90%) を達成するように算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、実務報告とともに既報からシミュレーションしており、先行研究において後方視的に研究した際、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している (承認番号: NCGM-G-004083-00)。

C. 研究結果

1) 適応外使用となるような抗微生物薬の実態を単施設調査した結果、104 製品中、20 品目 19.2% が該当していたことが明らかとなった。その分類は抗菌薬 79 製剤、抗ウイルス薬 13 製剤、抗真菌薬 12 製剤の順に多かった。また適応外使用申請のうち適応症における適応外申請は 42.9% (30/70)、用法・用法における適応外申請は 72.9% (51/70) であった (重複薬剤あり)。

2) PTA が 90%以上となる腎機能毎のセフメタゾールおよびフロモキシセフの標準レジメンと PK / PD ブレイクポイントを下表に示す。

用法・用量 (1 時間点滴)		セフメタゾール PK/PD ブレイクポイント (mg/L)			
mL/min		CCr 10	CCr30	CCr 50	CCr70
500 mg		16	4	1	0.125
1000 mg	q12	32	8	2	0.25
500 mg		16	8	2	1
1000 mg	q8	32	16	4	2
500 mg		32	16	4	2
1000 mg	q6	64	32	8	4
用法・用量 (1 時間点滴)		フロモキシセフ PK/PD ブレイクポイント (mg/L)			
mL/min		CCr 10	CCr30	CCr 50	CCr70
500 mg		8	0.5	0.125	<0.0625
1000 mg	q12	16	1	0.125	<0.0625
500 mg		8	2	0.5	<0.0625
1000 mg	q8	16	4	1	0.0625
500 mg	q6	8	4	1	0.25

1000 mg		16	8	2	0.25
------------	--	----	---	---	------

CCr: creatinine clearance (mL/min).

D. 考察

1) 抗微生物薬の適応外使用の必要性が実態として確認された。また抗微生物薬では用法・用量に関する適応外申請が 72.9% (51/70) を占めており、特に添付文書用量と臨床用量の乖離が臨床上の問題となっていることが明らかとなった。日本における薬剤耐性 (AMR) 対策アクション プラン (2016–2020) では、6 つの柱の 1 つに、抗微生物薬の適正使用が掲げられている。行政通知上、保険診療における医薬品の取り扱いについては添付 文書に基づかなければならない。一方、抗微生物薬の適正使用のためには、厚生労働大臣が承認した効能または効果、用法・用量が添付文書に記載されており遵守する必要があるものの、臨床現場では乖離が認められていることも明らかとなっており、この乖離は適応外使用にあたる。抗微生物薬を正しく使用するには、その環境を整備することと並行して その実態を把握することも重要である。特定機能病院を中心に適応外薬等の管理体制は整備されつつあるが、適応外の用法・用量の臨床使用における管理は各施設に判断が委ねられ、実施する施設により相違が生じてしまう可能性がある。各医療機関においては添付文書と適正使用の指針となる各種ガイドラインに差異が生じない管理が求められているが、本研究のような実態ならびに詳細な運用を報告したものはなく、貴重な基盤研究と考える。

2) ESBL 産生腸内細菌目細菌に対するセフメタゾールおよびフロモキシセフの適切な用法・用量は、腎機能に応じた研究はなされていなかった。PK/PD 解析は、AMR 対策において重要な役割を果

たすと考えられる。今回の報告では、ESBL 産生腸内細菌目細菌によって引き起こされる尿路感染症のカルバペネム温存治療のオプションとしてのセフメタゾールとフロモキシセフの有用性に取り組んだ臨床研究の基礎研究に資する資料となったと考える。

E. 結論

1) 国内における適応外使用に関して抗微生物薬の実態を単施設調査した結果では、19.2%が該当していたことが明らかとなった。

2) カルバペネム系抗菌薬を温存するための既存抗菌薬において至適投与方法・投与量を推奨できる PK/PD 解析結果をまとめた。最新の理論に基づいた添付文書の改訂へ資する資料を作成するため、今後は他の分担研究成果も参考にプライオリティリストやレセプトデータと検証してゆくための有用な資料となった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

英語論文発表

1. Hamada Y, Kasai H, Suzuki-Ito M, Matsumura Y, Doi Y, Hayakawa K. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis and Dose Optimization of Cefmetazole and Flomoxef against Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacterales in Patients with Invasive Urinary Tract

Infection Considering Renal Function.
Antibiotics (Basel). 2022 ;11(4):456.
doi: 10.3390/antibiotics11040456.

日本語論文

1. 深谷 寛, 木村 利美, 海老原 文哉, 菊池 賢, 松永 展明, 浜田 幸宏. 抗微生物薬の用法・用量における適応外使用に対する適正化支援の取り組み, 日本化学療法学会雑誌 71 (1), 99-105, 2023

2. 浜田 幸宏, 海老原 文哉, 深谷 寛.
【Generalist & Specialist を目指そう!薬剤師業務の強化メソッド】ジェネラリスト 適応外使用に係る医薬品取り扱いの留意点月間薬事, 64 (11), 2256-2259, 2022

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと
新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究
(22HA1004)

分担研究報告書

レセプトデータ等の医療データベースを用いた抗微生物薬の有効性と副作用の評価

研究分担者	木原 朋未	筑波大学 医学医療系 社会健康医学	助教
研究協力者	井上 紀彦	国立病院機構本部 総合研究センター 診療情報分析部	主任研究員
研究協力者	小泉 龍士	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	主任研究員
研究協力者	都築 慎也	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	薬剤疫学室長
研究協力者	松永展明	国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター	臨床疫学室長

抗微生物薬の有効性や副作用を評価するために、医療ビッグデータを用いた分析手法について検討した。日本全体の悉皆性の高いデータであるレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）に加えて、検査結果等の電子カルテ情報が含まれる国立病院機構診療情報基盤のデータベースが有用であると判断し、利活用申請を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）やその他のレセプトデータ等の医療ビッグデータを用いて、抗微生物薬の有効性と副作用を評価することである。疾病に対する各抗微生物薬の使用割合/種類を集計するとともに、抗微生物薬の有効性や副作用を評価し、抗微生物薬適正使用の余地を検討する。本研究を通じて抗微生物薬使用の客観的

データを可視化することにより、抗微生物薬の適正使用が推進されることが期待される。

B. 研究方法

抗微生物薬の有効性と副作用を評価するためには、臨床現場で蓄積されたリアルワールドデータを用いて、疾病に対する抗微生物薬使用割合/種類とその有効性や副作用を集計し分析することが有用である。分析手法について検討

し、解析に使用するデータベースを選定し、データベース利活用申請手続きを進めた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している（承認番号：NCGM-S-004611-00）。

C. 研究結果

当初から利用する方針であった NDB データに加えて、電子カルテ情報が含まれる国立病院機構診療情報基盤（NCDA：NHO Clinical Data Archives）のデータベースを使用することを決めた。データの抽出対象者を選定する条件としては、感染症の傷病名もしくは抗微生物薬の使用が認められ場合と定め、データ抽出の詳細な条件やデータの構造について検討し、仕様書を作成した。大規模なデータとなることから、データ抽出と並行して、データ全体を把握するための集計表作成を依頼することとした。今後、得られた集計結果や抽出データを用いて解析を実施する。

NDB データの申請に関しては、抗菌薬適正使用に関する研究と一体となって利活用申請を進めた。

D. 考察

レセプトデータは、医療機関の膨大な情報が蓄積されたものであり、傷病名や抗微生物薬のデータがコーディングに従って記録されているため、実際の臨床現場において、ある感染症に対して、どのような抗微生物薬が使用されたのか、抗微生物薬の使用量や使用期間、入院期間等を詳細に把握することが可能である。死亡等の転帰も記録される場合があり、これらを活用することで、抗微生物薬の有効性や副作用を検討することが可能であると考えられる。さらに NDB は日本全体のデータであることから、病院から診療所まで様々な医療機関のデータが含ま

れ、悉皆性が高く、都道府県別の解析も行うことが可能である。一方で、レセプトデータ特有の問題点としては、検査結果の情報が含まれないことや、傷病名の正確性に限界があることが挙げられる。これはレセプトデータが医療費の請求を目的としているためであり、例えば抗微生物薬の副作用が発生した場合でも、医療費の請求に直接必要とならない情報は記録されない場合がある。また、検査を行ったことは把握可能であるが、検査の結果は記録されない。

レセプトデータを補完する情報として、電子カルテデータが有用であると考えられる。電子カルテデータには、検査結果のデータ等が含まれ、微生物情報も含まれるため、傷病名や副作用をより精緻に把握することができる。電子カルテデータはデータの形式が病院間で統一されておらず、データベース化には多大な労力が必要となるが、国立病院機構診療情報基盤では、参加病院の電子カルテデータの標準化を行い、電子レセプトデータ等とあわせてデータベース化している。今年度はこの利活用申請を行い、データ抽出と集計表作成を進めており、得られたデータを活用することで、抗微生物薬の有効性と副作用をより正確に把握することができるだろう。さらに、電子カルテデータを活用した場合と、電子レセプト単独の場合との比較を行い、それぞれのデータで把握できる情報やその違いについて明らかにし、日本全体の NDB データの解析結果と合わせて考察することで、日本全体での抗微生物薬の有効性と副作用について、より正確な実情を把握することを目指す。

E. 結論

レセプトデータ等の医療データベースは、抗微生物薬の有効性と副作用の評価に有用であると考えられる。具体的な手法を検討し、NDB データおよび国立病院機構診療情報集積基盤データベースの利活用申請を行った。

なし

F. 健康危機情報

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式

令和 5 年 4 月 1 日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名:国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
所属研究機関長 職 名:理事長

氏 名 国土 典宏

次の職員の令和 4 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 薬剤耐性 (AMR) 対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究 (22HA1004)
3. 研究者名 (所属部署・職名) AMR 臨床リファレンスセンター・臨床疫学室長
(氏名・フリガナ) 松永 展明・マツナガ ノブアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式

令和 5 年 4 月 1 日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名:国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
所属研究機関長 職 名:理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の令和 4 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 薬剤耐性 (AMR) 対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究 (22HA1004)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 国際感染症センター・センター長
(氏名・フリガナ) 大曲 貴夫・オオマガリ ノリオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名 称:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

厚生労働大臣 殿

氏 名 丸 義朗

(氏名・フリガナ) 浜田 幸宏・ハマダ ユキヒロ

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐ ☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	☐ ☒	☐		☐

その他（特記事項）

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

6. 利益相反の管理

当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:

(留意事項)

- ・該当する□にチェックを入れること。
- ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式

厚生労働大臣 殿

令和 5 年 3 月 8 日

機関名 国立大学法人 筑波大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永田 恭介

次の職員の(元号) 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進事業

2. 研究課題名 薬剤耐性（AMR）対策に有用な既存の抗微生物薬を温存するための添付文書見直しと新規開発薬などの導入体制の整備及び行動変容に効果的な普及啓発・教育活動確立のための研究

3. 研究者名 （所属部署・職名） 医学医療系・助教
(氏名・フリガナ) 木原 朋未・キハラ トモミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名 称：)	☐	☒	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況

受講 ☒ 未受講 ☐

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定

有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:

当研究機関におけるCOI委員会設置の有無

有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:

当研究に係るCOIについての報告・審査の有無

有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:

当研究に係るCOIについての指導・管理の有無

有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:

(留意事項)

・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。