The Journal of
Healthcare-Associated Infection
医療関連感染

2019 Volume 12 Number 2 http://www.thcu.ac.jp/research/journal/ (ISSN 2187-9028)

■ 追悼文
- 故 小林寛伊先生 を偲んで
  大久保 憲

■ 総説
- AMR対策における抗菌薬の現状と今後
  八木澤 守正
- 輸入感染症
  加來 浩器

THCUPGS

THE OFFICIAL JOURNAL OF
TOKYO HEALTHCARE UNIVERSITY POSTGRADUATE SCHOOL
AND THE CENTER FOR EDUCATION
AND RESEARCH OF INFECTION PREVENTION
AND CONTROL TOKYO HEALTHCARE UNIVERSITY

医療関連感染

The Journal of
Healthcare-Associated Infection

東京医療保健大学大学院
東京医療保健大学　感染制御学教育研究センター

The Official Journal of
Tokyo Healthcare University Postgraduate School
and The Center for Education
and Research of Infection Prevention
and Control Tokyo Healthcare University

VOLUME 12 No.2 December 2019

Contents

Mourning

In memory of Professor Hiroyoshi Kobayashi

Takashi Okubo (1) 49

Review articles

Current status and prospective of antibacterial agents regarding countermeasure against antimicrobial resistance (AMR)

Morimasa Yagisawa (7) 55

Imported infectious diseases

Koki Kaku (24) 72

VOLUME 12 No.2 December 2019

目　　次

追悼文

故 小林寛伊先生 を偲んで

大久保 憲 (1) 49

総　　説

AMR 対策における抗菌薬の現状と今後

八木澤 守正 (7) 55

輸入感染症

加來 浩器 (24) 72

追悼文

故 小林寛伊先生 を偲んで

東京医療保健大学　名誉教授／医療法人　平岩病院
大久保　憲

2018 年 8 月 13 日午後 8 時 5 分にご逝去されました。

わが国においていち早く感染制御の必要性を認識され、自ら英国をはじめ諸外国での状況を学ばれて、日本環境感染学会をはじめ感染制御に関する多くの学会やセミナーを育てられました。

入院直前まで学会活動やご講演をなされて生涯現役を貫かれました。ご逝去直前の 2018 年 5 月 25 日韓国ソウルでの東アジア感染制御カンファランス（East Asian Conference on Infection Control and Prevention: EACIC）における特別講演、6 月 2 日日本医療機器学会の教育講演、7 月 14 日には感染制御に関するセミナーでの総括発言などです。その後 7 月 16 日早朝に緊急入院され、以後軽快退院されることはありませんでした。

1.　小林寛伊先生のご経歴を紹介いたします。

先生は 1963 年 3 月に東京大学医学部医学科を卒業後は、1964 年に胸部外科学講座に入局され、1969 年 2 月に医学博士（東京大学　博医第 191 号）を取得後、1973 年に中央手術部へ移られました。1977 年に医学部助教授、中央手術部副部長を歴任され、1981 年ロンドンの Central Public Health Laboratory, Division of Hospital Infection への留学と感染制御の道を歩んでこられました。1994 年 6 月に東京大学教授医学部感染制御学講座として日本で初めて感染制御を標榜する講座を創設されました。

1996 年定年ご退任後、関東逓信病院（現　NTT 東日本関東病院）院長を経て、2002 年に名誉院長にご就任されています。その後、東京医療保健大学の設立にご尽力され、2004 年 11 月からは同大学初代学長にご就任され、2007 年からは同大学大学院の研究科長も務められました。この間一貫してわが国の感染制御の発展に努めてこられました。

2. 各種学会活動に積極的な関わりがありました。

日本手術医学会は 1964 年に国立大学医学部附属病院手術部協議会として設立され、手術部研究会（1979 ～ 1982 年）を経て 1982 年に「日本手術部医学会」と名称変更されました。1993 年には本学会は、テクノロジーの追求のみならず学問としての手術医学を追求すべきであるとする小林先生の強い信念にて学会名が現在の「日本手術医学会」へと名称変更されました。小林先生は、当時としては世界的にも新しい分野である病院感染制御学における草分けとして手術医学の中に感染制御の精神を植え付け、わが国の感染制御学の基礎固めとして学問体系の確立にご尽力されました。院内物流システムの開発と構築、医療用不織布の開発、物品管理のためのバーコードおよび二次元コードの研究、手術器械のコンテナーシステムの実現、手術時手洗いのラビング法への変更、その他中央材料部における滅菌供給部門の質の向上に力を注がれました。

医療系の学会の要職としては、日本手術医学会理事長、日本環境感染学会理事長、日本医科器械学会理事長など数多くの学会におけるリーダーとして、わが国の感染制御の発展に貢献されてきました。一方、国際的には East Asian Conference on Infection Control and Prevention の創設、英国 Hospital Infection Society の Editorial Adviser として、また米国 The Society for Healthcare Epidemiology of America の会員として、小林先生の活躍は欧米においても高く評価されてきました。

3. 行政へのご貢献

厚生労働省の院内感染対策有識者会議ならびに院内感染対策中央会議の座長として 2005 年 1 月から 2015 年 2 月まで、わが国の感染制御のシステムの確立のために力を注いでこられました。国の感染制御に関するグランドデザインの策定や提言作りを通して、わが国が進むべき道筋を明らかにされてきました。

4. 数々の専門誌の創刊

創刊にご尽力された書物も数多くあります。

「The Journal of Healthcare-associated Infection」

「感染と消毒」

「インフェクションコントロール」

「病院サプライ」

「感染制御」

などの各誌です。

5. 雑誌「医療関連感染」（The Journal of Healthcare-associated Infection: JHAI）に残された小林先生の想い

2008 年 7 月 5 日に創刊号が刊行されました。東京医療保健大学大学院において小林先生のご指導にて開講した感染制御学領域、滅菌供給管理学領域、周手術医療安全学領域の 3 つの分野での研究をまとめて機関誌として発行されたものです。したがって、大学院修了者が執筆した大部分の論文が掲載されてきました。

原著、短報、報告、文献分析、速報、その他で構成されています。

創刊にあたって、小林先生が書かれた巻頭言には以下のように記載されており、先生の思いが

ひしひしと伝わってきます。

＜巻頭言 JHAI 誌 2008; 1(1) ＞より

「東京医療保健大学大学院医療保健学研究科感染制御学では、公開講座を企画し「感染制御の歩む道」と題して東京ステーションコンファレンスにおいて開催することになりました。専任教育職員および大学院前期院生の全員が講演集を当日配布できるように企画しました。その企画段階において講演集を後世に残せるものにしたいと考えて感染制御に関する定期刊行物にしてはどうかという決意で JHAI 誌が刊行されることになりました・・・」。

「この JHAI 誌が近い将来、専門誌として原著論文の掲載に関して高い水準を得られるか否かは別問題としても、英文誌としての道をも歩んでいくことができれば、国際的にも評価される日本の感染制御に関わる情報誌として認識されていくことが可能でありましょう」と、本誌刊行の決意と将来の展望を巻頭言の中で述べられています。

JHAI 誌を支える東京医療保健大学の大学院生に対して修士コースは 2 年間で、博士コースは 3 年間という限定された期間でテーマを選択し、研究をおこなって論文をまとめる作業は決して楽なものではありません。適切な指導教員の下に初めの半年間は文献検索と文献考察に時間を費やし、壁に当たるごとに何度もスタート時点に逆戻りしながら、指導者とともに研鑽して研究の方向性を導き出すことに費やされる期間を過ごします。特に本学の大学院生は、医療系の学生からの継続進学ではなく、再教育社会人が対象となっている教育課程が中心となっていることもあり、人生経験は豊富でありながら、研究生活には今一つどっぷりと専念しにくい環境でもあります。

小林先生は、「院生がよくここまで業績を残してきたと、ただただ感心し、感激する」との感想をお持ちで、そして、研究者に対して「研究分析すべき対象が、明確な結論を導き出せるテーマを選ばなければなりません。広い視野で実行可能な研究課題を模索し、研究者個人に適した選択を指導することが不可欠である」と指導する側の責任の重さを自らに課しておられました。

さらに「大学院在学中という限られた期間にまとめ上げなければならないという必須条件下において、作成された論文は、それを広く発展、展開していくのは学位取得後の人生においてなすべきことであり、日常業務の中に研究的視点を維持し続けることで人生を謳歌することにつなげてほしい」と研究者の未来へ大いなる期待を寄せていらっしゃいました。

東京医療保健大学大学院の将来については、医療機関や医療関連企業に勤務する社会人再教育に門戸を開くことが大切で、社会において才能を秘める人材を発掘して、再勉学の機会を大学が提供し、医療分野における患者サービスの質の向上にこれからも貢献を続けていくことができれば、小林先生のご意志に報いることに繋がるのではないでしょうか。

この様に色々なことを思い出していると、これまで様々な状況で先生のエネルギーに圧倒されてきた感が拭えません。先生の志を受け継ぎ後世に伝える所存です。どうぞ安らかにお眠りください。

6. ご　略　歴

1963 年　3 月　東京大学医学部医学科卒業
1964 年　4 月　胸部外科学教室（木本外科）入局
　　東京大学大学院医学系研究科第三臨床医学専門課程博士課程入学
1969 年　2 月　医学博士（東京大学　博医第 191 号）
1977 年　7 月　東京大学助教授医学部 東京大学医学部附属病院中央手術部副部長
1981 年　2 月～ 3 月　Central Public Health Laboratory, Division of Hospital Infection, London
1990 年　7 月　東京大学医学部附属病院材料部副部長
1991 年　1 月　東京大学医学部附属病院院内感染対策部部長
　　4 月　東京大学医学部附属病院に ICT を組織、全病棟ラウンド開始
1993 年　5 月　東京大学医学部附属病院材料部部長
　　9 月　東京大学教授医学部 東京大学医学部附属病院感染制御部部長
1994 年　6 月　東京大学教授医学部感染制御学講座
1996 年　3 月　東京大学定年退職
　　4 月　関東逓信病院病院長
　　関東逓信病院附属医用情報研究所長
　　関東逓信病院附属高等看護学院長
2002 年　3 月　NTT 東日本関東病院病院長定年退職
　　4 月　NTT 東日本関東病院名誉院長
2005 年　4 月　東京医療保健大学教授　学長
2013 年　3 月　東京医療保健大学教授　学長任期満了
　　4 月　東京医療保健大学　名誉学長
　　東京医療保健大学大学院医療保健学研究科　研究科長
2016 年　3 月　東京医療保健大学退職
　　4 月　根岸感染制御学研究所所長

7. 賞

1982 年度　日本医科器械学会論文賞
　　小林寛伊他：Coated Polyglactin 910（合成吸収性縫合糸）に関する基礎的ならびに臨床的検討、医科器械学雑誌 1981;51:576-581
1993 年度　日本医科器械学会著述賞
　　小林寛伊、細渕一成：医療廃棄物・誤刺による感染防止対策、東京：廣川書店 1992
1994 年度　日本医科器械学会著述賞
　　小林寛伊他　編：医療用不織布ハンドブック、東京：南山堂 1994
2001 年度　日本医科器械学会特別著述賞
　　小林寛伊　編：医療現場の滅菌 . 東京：へるす出版 2000.
2001 年度　日本医科器械学会功労賞
2003 年 10 月 8 日　The Kilmer Memorial Award 2003
2015 年 5 月 12 日　山上の光賞（第 1 回）

8. 主な関連学会

1)　日本環境感染学会
　　評議員（1986 年 1 月～）
　　理事（1986 年 1 月～ 1996 年 2 月、1998 年 2 月～ 2002 年 2 月）
　　1988 年第 3 回大会会長
　　監事（1996 年 2 月～ 1998 年 2 月）
　　理事長（1998 年 2 月～ 2002 年 2 月）
　　教育施設認定委員会委員長（2001 年 2 月～ 2013 年 2 月）

教育施設認定委員会委員（2013 年 2 月～ 2017 年 2 月）
消毒薬評価委員会委員長（2010 年 9 月～ 2017 年 2 月）
名誉会員（2017 年～）

2) 日本手術医学会
評議員（1979 年 10 月～）
常任理事（1979 年 10 月～）
理事長（1993 年 10 月～ 2001 年 11 月）
1993 年第 15 回大会会長

3) 日本医科器械学会／日本医療機器学会
評議員（1976 年 5 月～）
理事（1994 年 5 月～ 2000 年 6 月）
理事長（1996 年 5 月～ 2000 年 6 月）
1998 年第 73 回大会会長
医療用不織布研究会委員長（1990 年 6 月～ 1994 年 5 月）
職業感染防止委員会委員長（1995 年 5 月～ 1996 年 5 月）
滅菌技士認定委員会委員長（2000 年 4 月～）

4) 日本医療マネジメント学会
理事（2000 年 6 月～）
2001 年第 3 回大会会長

5) 日本感染症学会
評議員（1977 年 4 月～ 2006 年 4 月）
理事（1993 年 6 月～ 1997 年 4 月）
編集委員（1993 年 6 月～ 1995 年４月）
1994 年第 43 回東日本地方会会長
功労会員（2006 年 4 月～ 2008 年 4 月）
名誉会員（2008 年 4 月 23 日～）

6) 日本胸部外科学会
評議員（1977 年 1 月～ 1985 年 12 月）
指導医（1982 年 1 月～終身 No.17-117）
認定医（1991 年 7 月～ 2009 年 3 月 No.5100508）
心臓血管外科名誉専門医（2010 年 9 月 9 日～ No.46）

7) 日本外科学会
認定医（1990 年 12 月～）

8) 日本防菌防黴学会
評議員（1985 年 6 月～）

9) 日本バイオマテリアル学会
評議員（1988 年 4 月～）

10) 日本麻酔・薬理学会
評議員（1988 年 6 月～）
理事（1995 年 7 月～）

11) 日本エム・イー学会
編集委員（1980 年 6 月～ 1983 年 6 月）

12) 日本臨床微生物学会
評議員（1990 年 1 月～）

13) Hospital Infection Society (UK)(1982 年～)
Editorial Adviser(1985 年 1 月～ 2011 年 12 月)
1st International Conference(1987 年)：International Advisory Panel
2nd International Conference(1990 年)：International Advisory Panel

14) Society of Healthcare Epidemiology of America(USA)(1984 年～)
SHEA Fellow(2004 年 7 月～)

15) Asia Pacific Society of Infection Control(APSIC)(1999 年 8 月～)
Board(1999 年 8 月～)
APSIC Journal of Infection Control : Assistant Editor(2000 年 5 月～)
16) Deutsche Gesellschaft füer Krankenhaus Hygiene : Ehrenmitgliedschaft (2006 年 4 月～)
17) 1st East Asian Conference on Infection Control and Prevention(EACIC)
President(2001 年 11 月～ 2002 年 11 月)
18) The 4th Asian Pacific Congress on Antisepsis(APACA)2001 年 Vancouver
Congress Chairman
19) The 5th Asian Pacific Congress on Antisepsis(APACA)2005 年 Cairns
Congress Chairman
20) International Cardiovascular Society(1972 年～)
21) Society of Healthcare Epidemiology of America(USA)(1984 年～)
22) The Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (USA) (1976 年～)
23) Association for Advancement of Medical Instrumentation (USA) (1976 年～ 2000 年)
24) The 12th World Forum for Hospital Sterile Supply (WFHSS) 2012 年 Osaka
Congress Chairperson
25) All Russian Scientific Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists
Honorary Member(2017 年 2 月～)

■ Review article

AMR 対策における抗菌薬の現状と今後

八木澤 守正

慶應義塾大学薬学部 創薬物理化学講座

Current status and prospective of antibacterial agents regarding countermeasure against antimicrobial resistance (AMR)

Morimasa Yagisawa, Ph.D.

Keio University Faculty of Pharmacy, Division of Pharmaceutical Physical Chemistry

Key words：薬剤耐性（AMR）、多剤耐性（MDR）、抗菌薬、パイプライン

はじめに

米国微生物学会（ASM）主催の「抗微生物薬及び化学療法に関わる学際会議（ICAAC）」は、世界における新規抗菌薬開発の情報交換の場として、1961 年より 2015 年までの 55 年間にわたって毎年米国内の大都市で開催されており、往時は 90 カ国以上から 12,000 名の参加者を数えた大きな会議であった。筆者は、1984 年～ 2002 年の 19 年間にわたって、同会議の新薬部門のプログラム委員を務めており、我が国の抗菌薬開発の成果[1-3]を世界に広報すると共に、世界の抗菌薬開発の動向[4]を国内の化学療法研究者および製薬企業の開発担当者に対して概説する役割を担っていた。当時の国内外の状況は、第 3 世代セフェム系、カルバペネム系、フルオロキノロン系等の新規抗菌薬の開発ラッシュが続いており、ほとんどの薬剤耐性菌（AMR）感染症に対する抗菌化学療法のお膳立て[5]は整っていた。

ところが、優れた抗菌薬により大半の細菌感染症が短時日で治癒することとなり、新規抗菌薬の開発は開発経費に比して販売利益が少ないという理由で、世界の主要な製薬企業のほとんどが抗菌薬開発から撤退[6]してしまい、1995 年頃より ICAAC に発表される画期的な新規抗菌薬の数は激減してしまった。その一方で、1980 年代後半から 1990 年代半ばにかけて制御されていた AMR 感染症が、少しずつ様相を変化させながら復活してきて、21 世紀を迎えると新たに難治性感染症として深刻な問題となり始めた。特に、細菌感染症の中心的な治療薬である第 3 世代セフェム系を分解する基質拡張型 β－ラクタマーゼ（ESBL）やカルバペネム系を分解するメタロ－β－ラクタマーゼ（MBL）などの各種の新しい耐性関連酵素を産生するグラム陰性桿菌が顕在化[7, 8]してきており、AMR 感染症の抗菌薬療法は困難を伴う状況となっている。

今般、本ジャーナルに AMR 感染症対策としての抗菌薬の現状を整理して著述する機会を与えられたので、AMR 感染症に対する世界と我が国の対応策を概観し、AMR 感染症に有効な新規抗菌薬の開発状況に関する情報を集約して解説する。

1. 世界の AMR 感染症対応策

1）米国における対応策

米国感染症学会（IDSA）では、AMR 感染症が蔓延する状況でありながら新規抗菌薬が欠乏している状態を憂いて、2004 年に“Bad bugs, no drugs”という標語[9]を

提唱して新規抗菌薬の開発の必要性を訴え、2010 年には“10 × ‘20 initiative”（2020 年までに少なくとも 10 品目の新規抗菌薬の開発が必要）というキャンペーン[10]を展開して蔓延する AMR 感染症に有効な新規抗菌薬の早急な開発を促した。

米国において主要な製薬企業が抗菌薬の研究開発から撤退した大きな理由の一つとして米国食品薬品局（FDA）による新薬承認審査の過度な厳密化[11]に基づく遅滞があったので、IDSA は米国議会に働き掛けて 2011 年に新規抗菌薬の開発を促進する法律（GAIN 法）[12]を成立させて FDA の審査体制の改革を達成した。後述するように、米国においては 2010 年までの 10 年間に 12 品目の抗菌薬が承認されただけであったが、その後の 10 年間には 20 品目の抗菌薬が承認（**表 1**）されており、GAIN 法の効果が如実に現れている。

その一方で、様相が変化した AMR は既存の抗菌薬に対する耐性化が進んでおり、米国疾病予防管理センター（CDC）から 2013 年に出された報告[13]では、AMR 感染症による米国内の年間の死亡者は 2 万 3 千人に達するという恐るべき脅威を警告し、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症や *Clostridium difficile* 感染症（CDI）などの緊急度の高い AMR 感染症を提示して、(1) 医療施設における拡散を防ぎ、(2) 耐性状況を追求し、(3) 抗菌薬使用を適正化し、(4) 新規抗菌薬と検査法を開発するという 4 つの基本的な行動により AMR 感染症に対応することを促した。この CDC からの警告を受けて、米国大統領府では 2015 年に“抗生物質耐性菌との闘いに関する国家計画”を公表[14]した。

2）英国における対応策

英国の抗菌化学療法学会（BSAC）は、2007 年に英国政府が設置した「薬剤耐性と医療関連感染に係る特別委員会」の中心的な役割を果たしており、2012 年に同委員会による検討の成果を学会誌の特集号に公表[15]し、新規抗菌薬開発の必要性[16, 17]を訴えた。また、BSAC では 2011 年に会長の Laura Piddock が主導して Antibiotic Action と称する活動に取り組み、世界の有志を組織して未来における抗菌薬の有効性の維持と AMR 感染症に対する新たな治療法の発見・開発に向けての啓発活動を継続しており、筆者を通じて我が国の感染症・化学療法分野の識者の協力を呼び掛けてきた。この呼び掛けが、後述する日本化学療法学会の「創薬促進検討委員会」の

表 1　2010 年以後の世界の抗菌薬開発の経緯

抗菌薬名	系統	承認年月〔**太文字**：最初に承認〕（遅れ月数）		
		日本	米国	欧州
Ceftaroline fosamil	CEP	---	**2010/10**	2012/08 (+22)
Fidaxomicin	CDI	2018/07 (+86)	**2011/05**	2011/12 (+7)
Bedaquiline	TB	2018/01 (+61)	**2012/12**	2014/03 (+15)
Delamanid	TB	2014/07 (+3)	---	**2014/04**
Dalbavancin	GLP	---	**2014/05**	2015/02 (+9)
Tedizolid phosphate	OXZ	2018/03 (+45)	**2014/06**	2015/03 (+9)
Oritavancin	GLP	---	**2014/08**	2015/03 (+7)
Finafloxacin	QL	---	**2014/12**	---
Tazobactam + Ceftolozane	BLI+CEP	2019/01 (+61)	**2014/12**	2015/09 (+9)
Avibactam + Ceftazidime	BLI+CEP	---	**2015/02**	2016/06 (+16)
Ozenoxacin	QL	**2015/09**	2017/12 (+27)	2019/01 (+40)
Delafloxacin	QL	---	**2017/06**	MAA
Vaborbactam+Meropenem	BLI+CPN	---	**2017/08**	2018/11 (+15)
Secnidazole	NIZ	---	**2017/09**	---
Plazomicin	AG	---	**2018/06**	MAA
Eravacycline	TC	---	**2018/08**	2018/09 (+13)
Sarecycline	TC	---	**2018/10**	---
Omadacycline	TC	---	**2018/10**	MAA
Rifamycin	RIF	---	**2018/11**	---
Relebactam + Imipenem	BLI+CPN	---	**2019/07**	MAA
Pretomanid	TB	---	**2019/08**	---

CEP: cephalosporin, CDI: *Clostridium difficile* infections, TB: anti-tubercular drug,
GLP: glycopeptide, OXZ: oxazolidinone, QL: quinolone, BLI: β-lactamase inhibitor,
CPN: carbapenem, NIZ: nitroimidazole, AG: aminoglycoside, TC: tetracycline, RIF: rifamycin,
MAA: marketing authorization application

創立に繋がっている。

さらに、英国政府は、経済学者の Jim O'Neill に委嘱して AMR 感染症による損失を解析し新規抗菌薬開発の道筋を検討する委員会[18]を組織した。同委員会による試算では、AMR 感染症による死者が現在は全世界で年間に 70 万人であるのが、対策を講じない場合には、2050 年には 1,000 万人に達し、癌による死亡者 800 万人を上回るという驚愕的な死亡者数となり、その結果となる経済的な損失は 100 兆ドルに達すると予測[19]した。そのような脅威を避けるために、AMR 感染症に有効な新規抗菌薬の開発が必要であるが、世界の製薬企業が新規抗菌薬の研究開発に費やしている金額は 18 億ドルという低額であり、これは全医薬品開発費 380 億ドルの 5% にも達しておらず、世界の製薬企業の意識改革が必要であることを強く主張した。

3）欧州臨床微生物・感染症学会（ESCMID）の対応策

ESCMID は 1983 年に創立した若い学会であるが欧州に 7,000 名の会員と欧州外に 3,000 名の会員を抱え、年次の学術集会（ECCMID）と特定テーマに関するコンファレンスの開催、月刊の学術誌 Clinical Microbiology and Infections（CMI）の刊行、専門委員会〔欧州抗微生物薬感受性試験委員会（EUCAST）[20]や欧州感染制御委員会（EUCIC）[21]など〕の運営を通じて、欧州（EU）全域の感染症関連の事業を担っている。他の関連団体との共同事業も積極的に実施しており、2011 年に医学誌の The Lancet と共同で北京において医療関連感染症と AMR をテーマとする会議の開催、2016 年以後は毎年秋に ASM と共同で AMR 対策に適合する医薬品の開発に関する会議を開催しており、2018 年には Global Antibiotic R&D Partnership（GARDP）と共同で抗菌薬の探索と開発に関する会議を開催した。また、ESCMID は 2017 年より Antibiotic Awareness Initiatives 週間を開催して AMR 撲滅と抗菌薬の適正使用に向けた啓発を行っている。

4）世界保健機構（WHO）における対応策

従来、WHO では開発途上国における結核、マラリア、HIV 感染症の 3 疾患を主要な対象とする克服戦略を推進しており、特に多剤耐性（MDR-/XDR-）結核への対応に重点がおかれていた。また、耐性淋菌感染症の制御に関しても広範な啓発活動を行っており、髄膜炎菌性髄膜炎や肺炎球菌性肺炎の治療に関するガイドラインの公表などを行っていた。WHO では、グラム陰性桿菌などの一般的な病原菌の耐性化は、最新の抗菌薬が臨床使用されている先進国に特有の現象であるため、重点課題として取り上げていなかったが、1998 年の世界保健総会の議事[22]に AMR を取り上げたことを契機として、2000 年には AMR 克服の啓発[23]を開始し、2001 年には AMR の封じ込めに関する世界戦略を公表[24]した。その後、2005 年に AMR の封じ込めに関する啓発[25]などを行っていたが、WHO が全般的な AMR 対策に積極的に取り組み始めたのは、2011 年の World Health Day 2011 のテーマとして AMR 克服を選択した時点であり、"Combat drug resistance" および "No action today, no cure tomorrow" という標語の下に大々的な啓発活動[26]を行った。WHO が積極的に AMR 対策に取り組み始めた契機は、2010 年 の Lancet Infectious Diseases の online 版 に報告[27]された新しいタイプのカルバペネムを分解する New Delhi metallo-β-lactamase 1（NDM-1）の顕在化であった。インドおよびパキスタンで美容整形手術を受けたヨーロッパからの旅行客が、NDM-1 を保有する大腸菌や肺炎桿菌に感染して帰国し、いわゆる第 3 世代セフェム系やカルバペネム系の抗菌薬による治療が無効であって難治化したことが深刻な問題提起となった。新しい耐性機序が開発途上国から先進国へ拡散するという、国際的に新しい AMR 問題の発生であり、WHO が本格的に AMR 対策に乗り出したのである。

WHO から、2014 年には世界の耐性菌サーベイランスの状況調査結果が報告[28]され、2015 年には AMR に対する世界的なアクションプラン（GAP-AMR）が発出[29]された。同プランでは 5 項目の目標が掲げられており、（1）AMR に関する教育、（2）サーベイランスの実施、（3）予防対策、（4）抗菌薬適正使用、（5）新規抗菌薬および診断方法並びにワクチンなどの開発が論じられていた。WHO は世界の 194 カ国が加盟しており、国および地域ごとの様々なデータや状況を調査・集計することが可能であり、各国の AMR 対策の状況[30]や GAP-AMR の履行状況[31]などが報告されている。この履行に関しては、英国 BSAC の Antibiotic Action グループが活動の一環として取り組んでおり、EU および英国における具体的で詳細な AMR 対策を啓発[32]している。また、WHO が 2015 年に設定した World antibiotic awareness week は毎年開催されており、年毎に特定のキャンペーンを設けて AMR 対策に関する啓発が行われている。

一方、WHO は世界の医薬品の活用に係る業務にも携わっており、1977 年から公表している必須医薬品リストは隔年に改訂版が出されている。従来は、開発途上国が最低限度として備えるべき医薬品のリストであり、多くの開発途上国が WHO のリストを手本として自国のリストを作成していたが、21 世紀を迎える頃より WHO のリストには開発されて間もない医薬品が掲載されるようになり、先進国の必須医薬品リストの手本としても活用されるようになった。2019 年には第 21 版[33]が刊行されたが、その中の抗菌薬の章には“reserve group antibiotics”という二次選択の縛りは設けられていながらも、avibactam（2015 年承認）、vaborbactam（2017 年承認）および plazomicin（2018 年承認）などの、承認後の期間が短かく AMR 対策と見なされるような新規抗菌薬が掲載されている。

その他に、WHO が新規医薬品の開発に関係する事項として、新しい医薬品の命名に関わる事業がある。WHO は、“医薬品の国際的非営利名称：International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substance（INN）”を制定する委員会を設置しており、新規の医薬品に付すべき名称を提唱（proposed INN; pINN）し、意見集約後に決定された名称の使用を推奨（recommended INN; rINN）するシステムを設けている。pINN リストの第 1 版は 1953 年に公表され、2019 年には第 121 版が公表[34]されており、1955 年に第 1 版が公表された rINN リストは 2019 年に第 81 版が公表[35]されている。日本国内の医薬品一般名称（Japanese Accepted Name; JAN）は厚生労働省の薬事・食品衛生審議会の医薬品名称調査会において決定されるが、概ね rINN と同じ名称を採用している。

WHO が開発途上国における結核、マラリア、HIV 感染症の 3 疾患を主要な対象としてきたことを上述したが、WHO では、“顧みられない病気の新薬開発イニシアチブ（DND*i*：国境なき医師団やパスツール研究所など 6 団体により設立）”と共同で AMR 対策としての新規抗菌薬の研究開発組織（GARDP）を 2016 年に設立しており、2 年間の準備段階に必要とされる資金は既に確保されていることを公表[36]した。その一方で、WHO 独自の調査・解析を実施して抗菌薬の新規開発の対象とすべき AMR の優先リストを公表[37]し、世界の製薬企業に対して AMR 感染症に有効な新規抗菌薬の開発を促した。

2. 我が国の AMR 感染症対応策

我が国においては、2010 年 9 月に都内の一大学病院で発生した多剤耐性 *Acinetobacter baumannii*（MDRAB）による集団感染が厚生労働省の「院内感染対策中央会議」〔座長：小林寛伊 東京保健医療大学学長（当時）〕により解析が行われ、同病院が設置した調査委員会には木村哲 東京逓信病院長（当時）が外部委員として加わり、耐性菌による院内感染に対する体制を構築する必要性を提言した。この MDRAB 感染事例を重要視して、感染症関連の四学会（日本感染症学会、日本化学療法学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会）は、同年 10 月に四学会の理事長が連名で「多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言」を公表[38]した。その提言では、1）多剤耐性菌の定義の決定、2）効果的なサーベイランスの実施と活用、3）施設内サーベイランス体制の促進、4）多剤耐性菌検査が実施可能な環境整備、5）感染症対策への財政的支援、6）感染対策に従事する人材の配置と育成の必要性に加えて、7）未承認治療薬の早期承認、および 8）新規治療薬の研究開発の促進する仕組み作りの必要性を訴えた。

日本学術会議では、2013 年 5 月に G8 サミット各国および関係国のアカデミーと共同で「病原微生物の薬剤耐性問題：人類への脅威」について G サイエンス学術会議共同声明[39]として取りまとめてサミット参加国指導者に対する提言とし、国内においては学術会議会長から安倍総理大臣へ手交した。この声明には、感染症治療薬の新規開発の必要性が提唱されていたが、その提唱と時を同じくして日本化学療法学会が中心となって「創薬促進検討委員会」が組織[40]された。同委員会の働き掛けにより、2014 年 5 月に日本化学療法学会は日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本細菌学会および日本薬学会と合同で、「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」と題して、厚生労働大臣、文部科学大臣および経済産業大臣に対して新規抗菌薬の開発に向けた 6 学会提言[41]を行った。日本学術会議は、2015 年 5 月に G7 サミット各国のアカデミーと共同で「感染症と抗菌剤耐性：その脅威と対策」について、サミット参加国指導者に対する提言を G サイエンス学術会議共同声明[42]として取りまとめ、国内においては学術会議会長から安倍総理大臣に直接提出し

た。

安倍晋三総理大臣は、世界の先進国の首脳として初めてのことであるが、医学領域で権威がある専門雑誌 The Lancet に 2013 年には「我が国の国際保健外交戦略」と題し、2015 年には「世界が平和でより健康であるために」と題して日本のビジョンを寄稿[43]しており、その中で WHO が提唱する AMR に関する世界的なアクションプラン[29]を支持することを述べ、公衆衛生危機に対応する体制を構築する戦略として“国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本方針”を策定したことを著述した。我が国の関連学会が共同で行った AMR 対策に関する提言が行政府に取り上げられ、その結果として、行政府の最高責任者が我が国の AMR 対策への積極的な取り組みについて世界に向けて言明するという学・官協調体制が整ったのである。

我が国において、2016 年には学会および行政府の AMR 対策が一段と進展した。日本化学療法学会の創薬促進検討委員会と抗微生物薬適正使用推進委員会は共同で、関連 7 学会（日本感染症学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会、日本細菌学会、日本薬学会、日本医療薬学会、日本 TDM 学会）に働き掛けて、「世界的協調の中で進められる耐性菌対策」と題して、(1) 戦略的な耐性菌サーベイランスの実施、(2) 院内感染対策・制御のさらなる徹底、(3) 行政との連携による抗菌薬適正使用支援の促進、(4) 創薬を促進するための施策・連携・協力の 4 項目の推進について取り纏め、厚生労働大臣、文部科学大臣および経済産業大臣の 3 大臣に宛てた 8 学会提言[44]を行った。そして、同年 4 月には安倍総理大臣の意向により政策会議として官邸に「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」が設置[45]され、同会議において取り纏められた「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016 － 2020」[46]が公表されるに至った。このアクションプランの策定は、同年 5 月に開催された伊勢志摩 G7 サミットにおいて、世界の健康維持に貢献する我が国政府の堅い決意を示すものとして紹介され、同サミット閉会に際しての首脳宣言の中では、国際的なテロや移民問題および貿易自由化などの課題と並列で“AMR への対応を補強する”ことと“研究開発およびイノベーションを促進する”ことが挙げられており、従来の日本学術会議からの提言が取り上げられていた。さらに、同年 9 月に開催された G7 神戸保健大臣会合の閉会時に出された“神戸コミュニケ”においては、AMR を世界規模の公衆衛生危機の一つとして捉えており、“新規抗微生物剤および代替えとなる治療法・診断法の開発を促進するような医薬品承認のための規制協力を推進する努力”を歓迎[47]することが述べられていた。

世界の健康危機である AMR を克服するために、学・官・産が協力して AMR 感染症に有効な新規抗菌薬の創出に向けて邁進する絶好の機会に恵まれた状況であり、この順風を逃すならば AMR という国際的な脅威がより深刻化することになると考えられた。上述の 8 学会提言の結びには“多くの世界標準治療薬を生み出してきた創薬の歴史・知識・経験・リソースをどのように活かしていくのか”と述べられており、我が国の抗菌薬開発における独自の歴史を重んじることの必要性が唱えられていた。AMR 感染症に有効な抗菌薬の創製に向けて、温故知新の教えに従い、我が国の得意分野であった臨床のニーズに応える創薬技術を再び活性化[48]することが必要であるとされたのである。

3. 世界の抗菌薬の承認状況

米国 IDSA が 2010 年に提唱した“10 × ‘20 initiative”と 2011 年に制定された GAIN 法の成果は、2010 年以後の米国・欧州・日本の 3 極における新規抗菌薬の承認状況（**表 1**）に顕著に現れている。2010 年 10 月から 2019 年 8 月の間に世界で 21 品目の抗菌薬が承認されたが、米国 FDA ではその中の 95.2％に相当する 20 品目を承認しており、表中に太文字で示す 19 品目は日本や欧州に先駆けて承認していた。上述したように、米国 FDA は 2000 年から 2009 年までの間には 12 品目の抗菌薬しか承認していなかったが、IDSA の地道な活動を背景として制定された GAIN 法[12]が遵守されることにより、FDA による承認抗菌薬数は著しく増加したのである。

欧州の医薬品局（EMA）では全 21 品目の 57.1％に相当する 12 品目を承認しており、日本と米国よりも承認が遅れた 11 品目は 7 〜 40 カ月（平均 14.7 カ月）のドラッグ・ラグ[49]で臨床に導入されていた。なお、2019 年 9 月の時点で 4 品目が承認申請（MAA）中であるので、それらが承認されるならば欧州と米国は承認品目に関して 80％の整合性が保たれることとなる。一方、日本の厚生労働省では 28.5％に相当する 6 品目しか承認しておらず、米国と欧州に先駆けて承認したのは 1 品目にとどまり、残る 5 品目は 3 〜 86 カ月（平均 51.2 カ月）とい

う長いドラッグ・ラグの後に臨床導入されていた。

それら 21 品目の抗菌薬を系統別に俯瞰すると、β- ラクタム系が 5 品目あり、新規のセフェム系 2 品目（ceftaroline は武田薬品、ceftolozane はアステラス製薬からの導出品）と新規のβ- ラクタマーゼ阻害薬 3 品目であるが、avibactam と relebactam は新規なジアザビシクロオクタン構造の化合物であり、vaborbactam は新規な環状のホウ酸構造の化合物である。テトラサイクリン系が 3 品目あるが、eravacycline はフッ素置換を有する新規化合物である。キノロン系は 3 品目あるが、delafloxacin はプロトン化されない 7 位側鎖を有しており酸性条件下で強い抗菌力を発揮することによりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対して感染部位で優れた活性を示す。抗結核薬の bedaquiline、delamanid および pretomanid は MDR 結核に対する有効性が評価 [50] され、開発途上国の深刻な問題である MDR- /XDR- 結核の蔓延を制御することが期待されているが、製造原価が高価であり、ビル & メリンダ・ゲイツ財団の基金などによる供給に頼っている現状である。

上述した 8 品目の抗菌薬は、米国 IDSA が提唱した“10 × ‘20 initiative”に適合する新規化合物であると見なすことが可能であり、2020 年末までの間に残る 2 品目の新規抗菌薬が承認されて臨床に導入されるならば、米国 IDSA のキャンペーンは成功裏に達成されることとなる。

4. 世界における新規抗菌薬の開発状況

国際保健機構（WHO）では、新規抗菌薬の研究開発に資するために病原菌を重要性に応じて優先順位付けを行い、2017 年に世界的な優先病原菌リスト（PPL）を公表 [37] した。さらに、約 20 名の感染症および抗菌薬開発の専門家による委員会を設けて世界の新規抗菌薬の開発状況を調査し、PPL の中で優先度が高い病原菌に対する新規抗菌薬の開発の現状を詳しく解析した結果を報告 [51] した。同報告によれば、2017 年 5 月の報告書作成の時点で、世界で 47 品目の抗菌薬と 11 品目の感染症用の生物学的製剤が臨床開発（clinical pipeline）されており、それらのうちの 33 品目の抗菌薬と 9 品目の生物学的製剤が優先病原菌を標的とするものであり、7 品目が抗結核薬、7 品目が CDI に特異的に有効な抗菌薬であった。同論文では、個別の開発品目について系統、新規性、他剤との交叉耐性の有無、投与経路、臨床試験相、優先病原菌（カルバペネム耐性の *A.baumannii*、カルバペネム耐性の緑膿菌、CRE、その他の PPL で高度および中等度と位置付けられた細菌）に対する有効性を解析しており、情報量が著しく大きい報告であった。優先病原菌を標的とする 33 品目の抗菌薬のうち 12 品目が臨床第 3 相、7 品目が第 2 相、14 品目が第 1 相試験の段階にあり、抗結核薬と抗 CDI 薬それぞれ 7 品目は 1 品目が第 3 相、2 品目が第 2 相、4 品目が第 1 相試験の段階であった。

同委員会では、上記の報告内容を他の報告と比較しているが、米国の Pew 公益信託財団が半年ごとの調査・解析に基づいて公表している報告 [52] は、米国市場に向けて開発されている品目に限られており、抗結核薬と抗 CDI 薬が含まれていない点で異なっており、Mark Butler らが The Journal of Antibiotics に寄稿している総説 [53] では、局所外用抗菌薬も含んだ解析を行っている点で相違していることを述べている。

筆者は、1984 年に ASM が主催する ICAAC の新規抗菌薬部門のプログラム担当委員に就任して以来、独自に世界の抗菌薬開発状況を調査・解析・報告してきたが、その調査対象は主として ICAAC（2016 年以後は ASM Microbe に統合）、IDSA 主催の IDWeek、ESCMID 主催の ECCMID における学会発表および個別の製薬企業のパイプライン情報である。個別の品目の臨床試験の実施状況に関しては、米国立医学図書館の *ClinicalTrial* [54]、欧州医薬局（EMA）の EU Clinical Trials Register[55]、日本医薬情報センターの Japic Clinical Trials Information[56] 等のインターネット情報で確認を行っている。情報は多少とも古くなるが、関連の専門学術雑誌に掲載される新規抗菌薬の開発情報 [57-70] は、収集した個別の情報を確認し整理する上で極めて貴重な指標となっている。また、開発に成功して製造・販売の承認を受けた抗菌薬に関しては、FDA[71]、EMA[72] および我が国の厚生労働省（MHLW）所管の医薬品医療機器総合機構（PMDA）[73] が公表している承認審査情報で確認を行っており、添付文書（package insert）やインタビューフォームを収集している。

そのような独自の調査・解析による新規抗菌薬の開発状況を、**表 2 ～ 5** に示す。臨床試験第 3 相から製造・販売申請の段階にある新規抗菌薬は**表 2** に示す 16 品目であるが、β- ラクタマーゼ阻害薬を含むβ- ラクタム系が 7 品目あり、相変わらず主流である。主な対象疾患としては、複雑性の尿路感染症および腹腔内感染症や院内

肺炎および人工呼吸器関連肺炎などの MDR グラム陰性桿菌が関与する感染症が多くなっており、皮膚軟部組織感染症においても MRSA などの耐性グラム陽性球菌が関与する症例が対象とされている。臨床試験第 2 相の段階にある新規抗菌薬は**表 3** に示す 11 品目があるが、黄色ブドウ球菌の脂肪酸合成酵素系 FabI を特異的に阻害する新規物質などがあり、臨床試験の順調な進行が期待されている。臨床試験第 1 相の段階にある新規抗菌薬は**表 4** に示す 12 品目であり、β- ラクタマーゼ阻害薬が 4 品目、テトラサイクリン系が 3 品目、ポリミキシン B の誘導体が 2 品目ある。従来の抗菌薬の臨床開発においては、同系統の複数の開発候補品目を臨床試験第 1 相で評価して取捨選択する場合があったが、近年は前臨床試験の段階で薬物動態学／薬力学（PK/PD）解析や実験感染治療などの成績の総合評価に基づいて臨床試験に供する候補品目を厳選するようになり、臨床試験第 1 相の段階にある新規抗菌薬の数は少なくなっているが、第 2 相以後に進む率は高くなっている。

臨床開発中の抗 CDI 薬 8 品目を**表 5** に示すが、2013 年に米国 CDC が公表した AMR 感染症の脅威に関す

表 2　臨床第 3 相試験中の新規抗菌薬（既に申請済みを含む）

抗菌薬名（コード番号）	系統	主な対象疾患	開発企業名
Cefiderocol（S-649266）	CEP(SDP)	HCAP, BSI, cUTI	Shionogi & Co
Cefilavancin（TD-1792）	CEP-VCM	cSSSI	R-Pharma
Sulopenem（CP-70,429）	PEN	CABP, cUTI, cIAI	Iterum Therap
AAI101 + Cefepime	BLI(PCS)	cUTI	Allecra Therap
Avibactam + Aztreonam	BLI(DBO)	cIAI, HAP/VAP	Pfizer Inc
ETX2514+Sulbactam	BLI(DBO)	cUTI, CRAB infect	Entasis Therap
VNRX-5133 + Cefepime	BLI(CBA)	CRE/CRPA infect, cUTI	VenatoRx Pharma
Solithromycin（CEM-101）	ML	CABP	Melinta Therap
Lefamulin（BC-3781）	MUT	CABP	Nabriva Therap
Lascufloxacin（KRP-AM1977）	QL	CABP, RTI,	Kyorin Pharma
Levonadifloxacin（WCK 771）	QL	ABSSSI, CABP	Wockhardt Ltd
Zoliflodacin (ETX0914)	TopoIV	ucUG	Entasis Therap
Contezolid (MRX-1)	OXZ	ABSSSI	MicuRx Pharma
Iclaprim（AR-100）	DHFR	ABSSSI	Motif BioSci
Pexiganan（MSI-78）	PEP	ABSSSI (topical), DFI	PLx Pharma
Murepavadin（POL7080）	PEP	HAP/VAP, CRPA infect	Polyphor Ltd

SDP: siderophore, VCM: vancomycin, PEN: penem, PCS: penicillin sulfone, DBO: diazabicyclooctane, CBA: cyclic boric acid, ML: macrolide, MUT: mutilin, Topo; topoisomerase, DHFR: dihydrofolate reductase inhibitor, PEP: peptide, HCAP: healthcare-associated pneumonia, BSI: blood stream infections, cUTI: complicated urinary tract infections, cSSSI: complicated skin-skin structure infections, CABP: community-acquired bacterial pneumonia, cIAI: complicated intraabdominal infections, HAP: hospital-acquired pneumonia, VAP: ventilator-associated pneumonia, CRAB: carbapenem-resistant *A.baumannii*, infect: infections, CRE: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRPA: carbapenem-resistant *P.aeruginosa*, RTI: respiratory tract infections, ABSSSI: acute bacterial skin-skin structure infections, ucUG: uncomplicated urogenital gonorrhea, DFI: diabetic foot infections

表 3　臨床第 2 相試験中の新規抗菌薬

抗菌薬名（コード番号）	系統	主な対象疾患	開発企業名
BOS-228 (LYS228)	BLI(MBT)	CRE/ESBL/MDR	Boston Pharma
Nafithromycin (WCK 4873)	ML	CABP	Wockhardt Ltd
TNP-2092	RIF-QL	ABSSSI	TenNor Therap
Gepotidacin (GSK2140944)	TopoIV	ucUG	GlaxoSmithKlein
Radezolid (RX-1741)	OXZ	acne	Melinta Therap
Contezolid acefosamil(MRX-4)	OXZ	ABSSSI	MicuRx Pharma
CB-06-01 (NAI-003)	PEP	acne (topical)	Cassiopea SpA
Brilacidin (PMX-30063)	PEP	ABSSSI	Innovation Pharma
LTX-109	PEP	impetigo (topical)	Lytix Biopharma
Afabicin (Debio 1450)	FabI	ABSSSI	Debiopharm
CG-549 (CG400549)	FabI	ABSSSI, MRSA	CrystalGenomics

MBT: monobactam, Fab: fatty acid biosynthesis, ESBL: extended spectrum β-lactamase,
MDR: multi-drug resistant, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

表 4　臨床第 1 相試験中の新規抗菌薬

抗菌薬名（コード番号）	系統	主な対象疾患	開発企業名
Nacubactam (OP0595/RG6080)	BLI(DBO)	MDR-GNB infect	Hoffmann-La Roche
Zidebactam + Cefepime	BLI(DBO)	HAP/VAP, BSI, cUTI	Wockhardt Ltd
ETX0282 + Cefpodoxime	BLI(DBO)	MDR-GNB infect	Entasis Therap
AIC499	BLI	MDR-GNB infect	Aicuris Antiinfect
KBP-7072	TC(AM)	CABP, MDR infect	KBP Biosci
TP-6076	TC(FL)	CRE, MDR bact infect	Tetraphase Pharma
TP-271	TC(FL)	CABP	Tetraphase Pharma
SPR741	PLB	MDR-GNB infect	Spero Therap
SPR206	PLB	MDR-GNB infect	Spero Therap
BC-7013	MUT	ucSSSI (topical)	Nabriva Therap
Alalevonadifloxacin(WCK 2349)	QL	ABSSSI, CABP	Wockhardt Ltd
FAB 001 (MUT-056399)	FabI	MRSA infect	FAB Pharma

AM: aminomethyl, FL: fluoro, PLB: polymyxin B, GNB: Gram-negative bacteria,
ucSSSI: uncomplicated skin skin-structure infections

表 5　臨床開発中の抗 *Clostridioides difficile* 薬および抗結核薬

抗菌薬名（コード番号）	系統	対象疾患	臨床開発相	開発企業名
Cadazolid (ACT-179811)	OXZ-QL	CDI	第 3 相	Actelion Pharma
DNV3837 (MCB3837)	OXZ-QL	CDI	第 2 相	Deinove SA
Ridinilazole (SMT 19969)	BI	CDI	第 2 相	Summit Therap
OPS-2071	QL	CDI	第 2 相	Otsuka Pharma
CRS3123	Met	CDI	第 1 相	Creston Inc
MGB-BP-3	PEP	CDI	第 1 相	MGB Biopharma
DS-2969b	GyrB	CDI	第 1 相	Daiichi Sankyo
ACX-362E	Pol	CDI	第 1 相	Acurx Pharma
Telacebec (Q203)	IPA	TB	第 2 相	Qurient Co
Sutezolid (PNU-100480)	OXZ	TB	第 2 相	Sequella Inc
Delpazolid (LCB01-0371)	OXZ	TB	第 2 相	LegoChem Biosci
GSK070 (GSK3036656)	Leu	TB	第 2 相	GlaxoSmithKlein
SQ109	MmpL3	TB	第 2 相	Sequella Inc
OPC-167832	DprE1	TB	第 2 相	Otsuka Pharma
Macozinone (PBTZ169)	DprE1	TB	第 2 相	Nearmedic Plus LLC
BTZ043	DprE1	TB	第 1 相	Univ. Munich
TBA-7371	DprE1	TB	第 1 相	Global TB Alliance
SPR720 (VXc-486)	GyrB	TB	第 1 相	Spero Therap

OXZ-QL: oxazolidinone-quinolone hybrid, BI: benzimidazole, Met: methionyl-tRNA synthetase inhibitor,
Gyr: gyrase, Pol: DNA polymerase, IPA：imidazopyridine amide、Leu：leucyl-tRNA synthetase inhibitor、
MmpL: a transmembrane transporter of mycobacterial trehalose monomycolate、
DprE：epimerase in decaprenyl-phosphoryl D-arabinose synthesis

る報告[13]の中で *C.difficile* が“緊急の危機（Urgent Threats）”の一番目に挙げられており、序文の中で米国では毎年 25 万人が CDI に罹患し、少なくとも 1 万 4 千人が死亡していることが述べられているため、欧米においては新規抗 CDI 薬の開発に対する注目度[74]は高い。その背景には、2003 ～ 2005 年に米国[75]およびカナダ[76]において頻発した院内感染 CDI による死亡率が高かったことがあり、院内感染の予防に関する多くの啓発[77, 78]がなされている。我が国では、欧米に比して CDI による問題は深刻ではないが、難治性の CDI の顕在化に備えて CDI 治療ガイドライン[79]が作成されている。なお、従来の *Clostridium difficile* は、2016 年に属名が *Clostridioides* に変更されている。

臨床開発中の抗結核薬 10 品目を**表 5** に示すが、抗結核薬は疾患の性質から臨床試験第 2 相の段階にある品目が多くなっている。抗結核薬の新しい分子標的として抗酸菌の細胞壁生合成経路にあるエピメラーゼが有望視されており、その阻害薬 4 品目が開発中である。新規抗結核薬の開発[80, 81]は、MDR- /XDR- 結核症例が多い開発途上国で実施されることが多く、世界各国からの基金で運営されている“TB Alliance（旧称 The Global Alliance for TB Drug Development）”および国連が支援する“Stop TB

Partnership”が独自の開発プログラムに従って臨床試験を遂行している品目が多い。

新規抗菌薬の開発は、順調に臨床試験相が進む場合もあれば停滞する場合もあり、第3相まで進んでから再び第1相試験を実施する場合もあるので、進行状況を的確に把握することは難しく、臨床試験が中止された状況が明らかになるのが数年後になることもある。上述のWHOの専門家委員会が2017年9月の時点で記載した新規抗菌薬は7品目の抗CDI薬と8品目の抗結核薬を含めて合計で51品目であり、Pew公益信託財団が半年ごとに公表しているリストでは5品目の抗CDI薬と1品目の抗結核薬を含めて合計で40品目であったが、双方とも局所外用の抗菌薬はリストに含まれていない。本報の**表2～5**では合計で57品目を挙げており、局所外用を目的とする新規抗菌薬5品目が含まれている。それ以外の品目数の相違は、開発状況に関する情報が継続しているか途絶えているかに拠るが、詳しく追跡すると開発企業が変更されている品目があり、ロシアなどの特定の国においてのみ開発が継続している品目があるのでリスト作成時に脱落した可能性が高い。

5. 抗菌薬開発の問題点と今後

新規抗菌薬の開発は開発経費に比して販売利益が少ないという理由で、世界の主要な製薬企業のほとんどが抗菌薬開発から撤退したことを上述した。AMR感染症に有効な新規抗菌薬の開発が必要なことは周知されていながら、例えば、CRE感染症例は年間9,300例という推定[13]であるので、CRE感染症治療に特化した新規抗菌薬の市場性は著しく低いこととなり、大手製薬企業の開発意欲を喚起することは難しい。**表2～5**に挙げた新規抗菌薬の“開発企業名”を見ると、従来の抗菌薬の開発企業としてはShionogi, Pfizer, Kyorin, GlaxoSmithKlein, Hoffmann-La Roche, Otsuka, Daiichi Sankyoの7社しかなく、大部分がいわゆるベンチャー企業である。ベンチャーキャピタルを募って、特定の病原細菌と感染症に限定した臨床開発をAMR対策として行うことは可能であり、米国FDAは社会的要求が大きい新規抗菌薬についてはベンチャー企業が実施した小規模の臨床試験の成績に基づいて承認するようになった。その背景には、上述したようなIDSAからの働き掛けにより米国議会が2011年にGAIN法を制定して新規抗菌薬の開発を促したことがあり、さらに米国議会が2012年に上院・下院で別個に審議していた“FDA改革法”を併せた法案として“FDA安全およびイノベーション法”を制定[82]したことがある。同法には、GAIN法の具体策として〔1〕要件を満たす感染症薬（qualified infectious disease product：QIDP）は、〔2〕迅速審査対象品（fast track product）として、〔3〕優先審査（priority review）を受けて、〔4〕迅速承認（accelerated approval）され、〔5〕独占期間延長（extension of exclusivity period）という特典が得られることが挙げられている。QIDPと定義される抗菌薬は、同法において“Qualifying Pathogen”と定義される（A）MRSA、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）などの耐性グラム陽性菌、（B）*Acinetobacter*属、*Klebsiella*属、*Pseudomonas*属および大腸菌などのMDRグラム陰性菌、（C）MDR-結核、および（D）*C.difficile*などの病原細菌に対する有効性が期待される新規開発品目とされている。

そこで問題とされるのが、（1）症例数が少ない小規模な臨床試験で頻度が低い副作用を検出できるか、（2）短期間の臨床試験でAMRの出現が予測できるかという課題である。これらの課題に関しては、承認後の新規抗菌薬の監視（製造販売後調査）による評価が必要であると考えられている。製造販売後調査に関しては、日米欧の医薬品規制当局（MHLWおよびPMDA、FDA、EMA）と製薬企業団体が医薬品の安全性と有効性および品質に係る規制に関して協調を図る目的で行われている協議（ICH）において合意がなされているが、我が国では「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（GPSP省令）」に基づく監視[83]が行われており、製薬企業には新規医薬品の開発から市販後の監視までを「医薬品リスク管理計画」[84, 85]に従い管理する責任が課されている。臨床試験における症例数の多少については、2001年にEMAで承認されたテリスロマイシンが承認時までに24,000症例もの多数の臨床試験症例を得ていながらも、服用後の意識消失という重大な副作用を臨床試験中に検出・予期できなかったことが問題視され、必ずしも臨床試験症例数が多ければ良いということではないと考えられるようになった。また、臨床試験期間の長短とAMRの出現に関しては、1980年代までの臨床試験においては投与期間が2週間に及ぶことが一般的であったことに比して、近年の抗菌薬の投与期間は3～5日と短く、効果の発現が遅ければ投与が打ち切られるという条件下ではAMRの出現の可能性は低いと考えられるよう

になった。AMR の出現には、効果が低い抗菌薬の不適切で長期間に及ぶ臨床使用が最も悪い影響を与えていると考えられている。

ベンチャー企業による新規抗菌薬の開発が活発に行われているが、AMR 感染症に対する有効性を的確に評価するために十分な症例数を集積するには、国際共同開発などの規模の大きな臨床試験の遂行が必要であり、有望な新薬を数年間のうちに評価する能力を有する大手製薬企業による臨床開発が望まれている。大手製薬企業が抗菌薬開発から撤退した理由が開発経費に比して販売利益が少ないためであるならば、抗菌薬開発に復帰するための動機付けが必要である。GAIN 法に謳われている新規抗菌薬の開発を促す“incentive（見返り）”には、“push（推進）型”と“pull（誘因）型”の二通りがある[86, 87]とされており、“推進”には（1）開発資金支給、(2）研究開発費の税制優遇・補助金、(3）当該製品の特許期間・データ保護期間の延長などがあり、“誘因”には（1）薬剤価格の加算、(2) 最低売上補償精度、(3) 保険償還システム、(4）国家による買い上げなどがあるとされている。実際に米国においては、特許期間の延長や税制優遇が行われており、日本では“医薬品の先駆け審査指定制度”[88]が試行的に実施され、薬価に関しては“新薬創出等加算制度”[89]により新規抗菌薬の開発を促そうとしている。国家による買い上げは望ましい方向であり、抗インフルエンザ薬に関してはパンデミック（大流行）発生時を想定して国と都道府県で必要量（4,500 万人分）を目標として備蓄[90]が行われていることを勘案して、今後、パンデミックが想定されるような AMR 感染症に対する切り札的な新規抗菌薬が開発されるならば、そのような抗菌薬は国の危機管理政策として国家備蓄されるべきであると考えられる。

6. AMR 対策アクションプランの実践と問題点

我が国の AMR 対策アクションプラン[46]には動向調査・監視という項目と抗微生物剤の適正使用という項目が設定されている。AMR 動向調査については厚生労働省が 2000 年から実施している「院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）」[91]で、全国の 1,435 医療機関（2015 年の集計）において MRSA や VRE などの 4 菌種の耐性グラム陽性球菌と CRE や MDR の *Acinetobacter* 属菌および緑膿菌などの 5 菌種の耐性グラム陰性桿菌が分離された患者数と AMR 分離率が集計・解析されている。

また、2006 年に日本化学療法学会が着手した呼吸器感染症の起炎菌に関するサーベイランス[92]は、2009 年から日本感染症学会および日本臨床微生物学会が加わって 3 学会合同のサーベイランス事業となり、2014 年までに呼吸器感染症は 7 回、尿路感染症（急性単純性膀胱炎、複雑性尿路感染症、淋菌性・クラミジア性尿道炎）は 4 回、手術部位感染は 2 回、耳鼻咽喉科領域感染症と皮膚科領域感染症および歯科・口腔外科領域感染症はそれぞれ 1 回のサーベイランスが実施され、それらの結果は国内外の学会で発表されており、国際的なサーベイランスとの比較が行われている。

WHO が 2017 年 9 月に公表[37]した耐性菌感染症に対する新規抗生物質の発見・研究・開発の指標となる病原菌の優先順位付け（PPL）は、公共的または私的な資金の支給先に示唆を与える目的が謳われているが、WHO が世界で問題とする 3 大感染症のうちの結核を大々的に取り上げており、特に MDR- /XDR- 結核に対する有効な新規抗結核薬の研究開発を促している。病原菌の優先順位付けは、当該菌感染による死亡率、医療上の難易度、市中の耐性菌の型と頻度、伝播の程度、耐性型の臨床的な難易度、耐性菌の現状と 10 年間の耐性型の推移、市中及び医療機関における防御の難易度、治療の難易度、5 〜 7 年の間に新規抗菌薬が開発される可能性などの諸点から解析した結果に拠るとされている。その解析には、米国 CDC、カナダ保健省（PHAC）、欧州疾病予防制御センター（ECDC）、スウェーデン保健省、ドイツのロベルト・コッホ研究所、英国公衆衛生研究所のデータに加えて WHO 自体が実施しているサーベイランスの結果を用いていると述べられている。ただし、WHO の特殊性になるのであるが、耐性菌の現状と 10 年間の耐性型の推移に関するデータを提供したのは加盟 194 カ国の中の 46 カ国に止まり、そのうちの 19 カ国はアフリカ諸国、13 カ国は西太平洋諸国（中国を含む）、6 カ国は中東諸国という偏りがあり、欧州は 4 カ国（ロシアを含む）、東南アジアは 4 カ国のみであって、北米及び中南米では提供国が無かった。折角の解析結果ではあるが、データ提供国には新規抗菌薬の開発能力を有するアメリカ、カナダ、スウェーデン、オランダ、ベルギー、ドイツ、フランス、英国、イタリア、スペイン、インド、韓国および日本という主要な国々が含まれておらず、AMR 対策としての新規抗菌薬の開発を促すには説得力に乏しい

内容となっている。著者らは機会がある度に、日本独自に、今日的に問題が深刻である AMR 病原菌のリストを作成して、我が国で必要であり、AMR 対策として有効な新規抗菌薬の研究開発を促す必要があることを唱えている。

我が国の AMR 対策アクションプラン[46]にある“メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）などのグラム陽性菌における薬剤耐性の割合は、諸外国と比較して高くなっている”という記述は、裏付けるデータの理解に誤りがあり、誤解を招いている。この記述において、比較に用いた我が国の数値は厳密に管理された JANIS のデータ[91]であるのに比して、“諸外国”の数値は出典である WHO の報告書[28]中に“limitations”という注釈が付されているように、市中感染を主とする雑多なデータを引用したものであり、本質的に比較の対象とはできないものである。ただし、臨床分離株において MRSA の分離率が高いことは間違いがなく、院内感染の発生を監視しておく必要があり、近年問題となっている“市中感染型 MRSA”に関しても注意が必要である。一方、PRSP に関しては、小児および高齢者において肺炎球菌ワクチンの定期接種が定着するに従って分離率が著しく低下し、現在では臨床的な問題は全く唱えられていない。上述の 3 学会合同サーベイランスの 2014 年の呼吸器感染症起炎菌に関する調査[93]においては、収集された 264 株の肺炎球菌の中には PRSP もペニシリン低感受性株（PISP）も検出されていない。

我が国における今日的な AMR 感染症の問題点を知るには、厚生労働省の委託事業として国立国際医療研究センター病院に設置された「AMR 臨床リファレンスセンター」[94]が発信する諸情報が有益である。また、国立感染症研究所に新設された「薬剤耐性研究センター」は JANIS の実施機関であり、サーベイランス事業の拡大と試験精度管理の充実を目指しているが、我が国の AMR 対策アクションプランに謳われている数課題を遂行しており、我が国独自の危機的な AMR 菌リストの作成や耐性菌バンクの創設などに取り組んでいるので、同センター発の情報[95]も重要なものとなることと思われる。

抗菌薬の使用動向について、欧米では調査・解析データが報告[96]されており AMR 動向との関連などが論じられていたが、我が国の抗菌薬の使用状況に関するデータは入手することが難しかった。そのような状況の中、三重大学病院の村木優一（現在は京都薬科大学）らが 2015 年に抗菌薬使用サーベイランスを構築し、WHO が提起[97]している抗菌薬の分類システムと常用量（defined daily dose; DDD）に従って 2009 年～ 2013 年の 4 年間の国内の抗菌薬の使用動向[98]を解析した。この抗菌薬使用の動向調査は、我が国の AMR 対策アクションプランに採用され、充実した動向調査が実施[99]されている。なお、村木らによる使用動向の報告を、さらに長期間にわたり抗菌薬ごとに詳しい解析を加えた国立感染症研究所の調査結果が公表[100]されている。

抗菌薬の適正使用に関しては、“antimicrobial（antibiotic）stewardship; AS”の用語の下に米国 CDC からの解説[101]や ESCMID からの総説[102]が出されており、我が国では日本化学療法学会や日本環境感染学会などの関連 8 学会が合同で「抗微生物薬適正使用推進検討委員会」を設置し、2017 年に“抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドライン”を提起[103, 104]した。同ガイドラインでは、AS の組織体制の構築、感染症治療への介入、AS 実践プログラムの評価、教育・啓発などについて必要事項を列挙し、国内外の多数の論文に基づいて各事項の推奨度とエビデンスレベルを記載している。

その一方で、我が国の AMR 対策アクションプランには国内での科学的な裏付けのない“成果指標”が設定されており、感染症治療の実態と乖離しているだけではなく、弊害があるとの意見も多い。主な病原細菌の 2014 年の耐性率（医療分野および畜産分野）を 2020 年に“目標値”まで低下させることは一般的に“努力目標”として受け入れられているが、“ヒトの抗微生物剤”の使用量を 2013 年に対する比率で 2020 年には全体で 33％減らし、経口セファロスポリン、フルオロキノロンおよびマクロライド系薬は 50％の減少、静注用の抗菌薬は 20％減少するとの“成果指標”には科学的な根拠が全く無く、感染症専門医の間では異論が多い。そして、この“成果指標”に基づいて厚生労働省で編纂された「抗微生物薬適正使用の手引き」[105]では経口セファロスポリンの多用には不適正使用が一定数存在することが推測されるとの理由から、アモキシシリンの使用を推奨している。さらに、平成 30 年度の診療報酬改定においては、“薬剤耐性対策の推進”との理由から、経口セファロスポリン、フルオロキノロンおよびマクロライド系薬の処方を制限する医療機関には“抗菌薬適正使用支援加算”[106]を行うこととしたので、医療機関の薬剤部では診療科の医師に

対してそれらの抗菌薬に代えてアモキシシリンを処方するように指示することが一般的に行われるようになってしまった。

感染症治療を専門としない医師は、そのような薬剤部からの指示に盲目的に従っているが、感染症と化学療法を専門とする医師たちは、1970 年代初頭に開発されたアモキシシリンが無効である感染症に対して、1980 年代以後に経口セファロスポリンやフルオロキノロンおよびマクロライド系薬が有意差をもって有効性が証明されたことを熟知しており、今日では多くの感染症に対してアモキシシリンの有効性は期待できないことを懸念しているので、科学的な根拠が全く無い抗菌薬の使用の制限と言う“成果指標”は弊害が多いとの意見が多いのである。経口セファロスポリンやフルオロキノロンまたはマクロライド系の抗菌薬を用いれば短時日で治癒することが可能である AMR 感染症を、アモキシシリンによる不完全な治療で難治化させてしまうことは避けなければならない。

しかしながら、感染症治療の専門家であるか否かを問わず抗菌薬の適正使用は必須の事項である。抗菌薬を必要量だけ使用しなければ感染症は治癒できず、抗菌薬の必要以上の使用（乱用）により耐性菌が顕在化することは明らかであるので、対象となる感染症に適した抗菌薬を適切に処方することが原則である。

おわりに

本報では AMR の耐性機序に関して詳細な解説を加えなかったが、現在までに解明されてきた 11 の型に分類される 2,770 種にものぼる β - ラクタマーゼの顕在化が AMR 感染症を複雑で難治なものにしており、それらの原因である各種の β - ラクタマーゼに対する阻害薬の研究開発が旺盛に行われている。β - ラクタマーゼの多様性に関する優れた総説[107-109]があり、個別の β - ラクタマーゼに対する阻害薬に関する詳細な解説[110, 111]がある。また、アミノグリコシド系[112-114]やテトラサイクリン系[115]に関わる耐性機序に関する総説もあるのでそれらを参照されたい。

臨床開発中の抗菌薬として**表 2 〜 5** に挙げた 57 品目のうち、我が国の製薬企業が開発している新規抗菌薬はわずか 5 品目しかなく、AMR 対策に対する消極的な姿勢が懸念される状況である。1980 年代から 1990 年代の半ばに掛けては、我が国オリジンの抗菌薬[3]が最先端の品目として世界の注目を集めていたが、1990 年代後半から我が国の大手製薬企業は収益性が優れないとの理由で一斉に抗菌薬の領域から撤退してしまい、ICAAC を初めとする国際会議での存在感は薄くなり、世界の抗菌薬開発における我が国の優位性は消滅した。そのような我が国の抗菌薬開発に関わる伝統的な実力を復活させるべきであることを、“国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議”が、我が国の AMR 対策アクションプランの作成に先立つ「国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画」[116]の中で、2015 年のノーベル生理学医学賞を受賞した大村智北里大学特別栄誉教授の業績を引用して、“医薬等の我が国の強みを活かすことのできる分野において、引き続き、持続的な貢献を行うべきであることを再認識させた”と述べており、「AMR 対策アクションプラン（概要）」[117]では「抗菌薬の開発促進策の検討・実施」の項で“市場性の低い薬剤耐性感染症に対する新薬の開発を促進するため、優先審査制度を創設する”ことを記述している。厚生労働省より「薬剤耐性感染症（ARI）治療薬の優先審査制度の創設」の課題について委託を受けた日本化学療法学会では検討を進め、「薬剤耐性菌感染症を対象とした抗菌薬ガイドライン作成に関する合同委員会」（大毛宏喜委員長）は、2017 年 3 月 31 日に厚生労働省医薬・生活衛生局に報告書を提出した。

我が国における新規抗菌薬の開発が停滞している原因と打開策[118]について学・産・官で話し合われており、特に AMR 対策としての創薬支援として日本型の GAIN 法の制定や先駆け審査制度の活用などが論議されている。そのような論議の中で、大手製薬企業が抗菌薬開発に復帰するには従来の再投資型の研究開発費調達方法から脱却して、“脱リンク型（delinkage）”の資金供給が必要であるとの考えが提起されている。2011 年に国際的なワークショップにおいて新しいビジネスモデルとして提起[119]された“脱リンク”とは、医薬品の発見から市販後までの連関（リンク）を断ち切るという大胆な発想であり、研究開発に成功して市販される医薬品の売り上げから次の医薬品の研究開発費を調達するという従来のビジネスモデルを根底から改革しようとする考え方である。抗菌薬の研究開発には 10 年という長い期間と数百億円という巨額な費用が掛かるが、近年の優れた抗菌薬の使用期間は 3 日〜 5 日と短く、市場価格は低く抑え

られており、開発品目が上市された数年後には後発品が出現するという状況である。通常の医薬品であれば投与症例数の増加による販売量の増大による利益を望むことができるが、抗菌薬の多用は“乱用”であり AMR 顕在化の原因であると見なされるので、販売増による資金調達は望み薄である。もはや、抗菌薬の研究開発においては、市販した自社開発品の売り上げの一部を次の抗菌薬の研究開発費として“リンク”させることが不可能な状態に陥っているのである。

医薬経済の専門家により、特定の AMR 感染症に有効な抗菌薬の臨床上の価値と開発経費から Net Present Value（NPV；正味現在価値）を算出し、米国および欧州で実施されている“push 型”と“pull 型”およびそれらの混合型である“hybrid 型”の個々のインセンティブから得られる成果の詳細な解析[120]が行われている。この NPV は、例えば、発売初年度は 300 億円であり、その後の 5 年間は毎年 500 億円で、6 年間の合計は 2,800 億円と仮定して、その開発費用である数百億円を“脱リンクモデル”[121]で調達しようという先行投資型の考えである。新規抗菌薬の研究開発資金を何に求めるかが論議されており、(1) 賞金 / 競争資金 / 公的基金による調達、(2) 成果を予測した投資、(3) 保険還付金による支援などの構想が提案されている。

我が国の AMR 対策アクションプランにおいて、学産官の協力により AMR 対策としての新規抗菌薬の開発を促す施策を実施する関係機関として国立研究開発法人である日本医療研究開発機構（AMED）が挙げられており、既に数件の促進策が実施されている。AMED の創薬支援戦略部では、アカデミア発の天然物創薬の支援体制[122]を整えており、AMR に対する新規クラス抗菌剤や抗結核薬の探索研究などに対する総合支援が遂行されている。同じく、戦略推進部感染症研究課[123]では「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」において MDR グラム陰性菌に有効な新規抗菌化合物の探索と創製や細菌多剤排泄ポンプ阻害剤の開発研究など 10 件ほどの実用化研究の支援を行っている。さらに AMED では、医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）という委託研究開発制度[124]を設けており、公募により結ばれた契約に従い委託費を支給している。本制度では、研究開発が成功して目標が達成された場合には委託費全額を AMED に返済する義務があるが、目標未達の場合には AMED からの支給額の 10% を返済する義務で済むという研究開発を行う受託者に有利な事業となっている。2017 年 8 月に採択された第 1 回公募の CiCLE の 7 課題[125]の中に、大日本住友製薬が北里大学の協力の下に取り組む「薬剤耐性（AMR）菌感染症治療薬を目的とした創薬研究」が含まれており、研究開発が遂行されている。我が国において、AMED の CiCLE という公的な資金による AMR 感染症治療薬の研究開発が遂行され、世界に先駆けて“脱リンクモデル”による新規抗菌薬の創製が達成されることが期待されているのである。

謝辞：筆者は東京保健医療大学の諸先生に多大なお世話になっており、この機会に深甚の感謝の意を表します。名誉学長故小林寛伊先生には、東京大学医学部中央手術部に勤務されていた頃より、感染制御に関する多大な教示を受けました。学長の木村哲先生には日本感染症学会理事長をお務めの頃より、大学院医療保健学研究科教授小西敏郎先生には日本環境感染学会理事長をお務めの頃よりご交誼を戴いてきました。名誉教授大久保憲先生および大学院医療保健学研究科教授の岩澤篤郎先生には、感染制御の諸般に関してご協力を戴いてきました。さらに、岩澤篤郎先生には今般の本総説の執筆に関して多大なお世話になりましたことに感謝致します。

利益相反：申告すべきものなし

■文　　献

1) 八木澤守正．抗生物質医薬品の最近の発展．〔特集・日本薬学会第 108 年会講演より〕月刊薬事 1988；**30**（6）：1159–63
2) Yagisawa M, Sunakawa K: Trends in development of anti-infective agents in Japan. *Acta Pediat Japonica* 1997; **39**: 105–13
3) Kumazawa J, Yagisawa M: The history of antibiotics: The Japanese story. *J Infect Chemother* 2002; **8**: 125–33
4) Lee VJ, Miller GH, Yagisawa M. What's new in the antibiotic pipeline. *Curr Opin Microbiol* 1999; **2**: 475–82
5) 八木澤守正．抗菌薬開発の現状と展望．日化療会誌 2004；**52**（12）：761–70
6) Projan SJ. Why is big pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol* 2003; **6**: 427–30
7) Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**(3):969–76
8) Bush K. Past and present perspectives on β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; **62**(10): e01076–18
9) Bad bugs, no drugs. As antibiotic discovery stagnates ... A public health crisis brews. Alexandria: Infectious Diseases Society of America 2004
http://strama.se/wp-content/uploads/2016/04/Bad-Bugs-No-Drugs-White-Paper1.pdf
[accessed: September 10, 2019]
10) Infectious Diseases Society of America. The 10 X '20 initiative:

pushing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010; **50**(4): 1081–3
11) Shlaes DM, Moellering RC Jr. The United States Food and Drug Administration and the end of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 420–2
12) 112th Congress 1st Session. S.1734: To provide incentives for the development of qualified infectious disease products. Short title: Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011. In the Senate of the United States, October 19, 2011 https://www.govinfo.gov/content/pkg/BILLS-112s1734is/pdf/BILLS-112s1734is.pdf [accessed: September 10, 2019]
13) Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta; U.S. Centers for Disease Control and Prevention 2013 https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf [accessed: September 10, 2019]
14) National action plan for combating antibiotic-resistant bacteria. Washington D.C.: The White House; 2015 https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/national_action_plan_for_combating_antibotic-resistant_bacteria.pdf [accessed: September 10, 2019]
15) Finch R. Current challenges in antimicrobial resistance and healthcare-associated infections: role and organization of ARHAI. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**(Suppl 1): i3–i10
16) Wise R. The urgent need for new antibacterial agents. *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 1939–40
17) Piddock LJV. The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *Lancet Infect Dis* 2012; **12**: 249–53
18) Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O' Neill, December 2014. https://amr-review.org/Publications.html [accessed: September 10, 2019]
19) Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2016 https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf [accessed: September 10, 2019]
20) Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, valid from 2019-01-01. Basel: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2019 http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf [accessed: September 10, 2019]
21) Nunez-Nunez M, Navarro MD, Palomo V, Rajendran NB, del Toro MD, Voss A, *et al*. The methodology of surveillance for antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Europe (SUSPIRE): a systematic review of publicly available information. *Clin Microbiol Infect* 2018; **24**: 105–9
22) Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. 51st World Health Assembly. WHA51.17. Agenda item 21.3. Geneva: World Health Organization. 1998 http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s16334e/s16334e.pdf?ua=1
23) Overcoming antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization. 2000 https://apps.who.int/iris/handle/10665/66672 [accessed: September 10, 2019]
24) WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization. 2001 https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf [accessed: September 10, 2019]
25) Containing antimicrobial resistance. WHO Policy Perspectives on Medicine. Geneva: World Health Organization. 2005
26) World Health Day 2011. Combat antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization. 2011 https://www.who.int/world-health-day/2011/WHD201_FS_EN.pdf?ua=1 [accessed: September 10, 2019]
27) Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; **10**: 597–602
28) Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. Geneva: World Health Organization. 2014 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1 [accessed: September 10, 2019]
29) Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization. 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1 [accessed: September 10, 2019]
30) Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization. 2015 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/163468/9789241564946_eng.pdf;jsessionid=22305DDB9601342BC5BE3C3BB39458F9?sequence=1 [accessed: September 10, 2019]
31) Implementation of the global action plan on antimicrobial resistance. WHO GAP AMR Newsletter No.32. November 2017 https://www.who.int/antimicrobial-resistance/news/WHO-GAP-AMR-Newsletter-No-32-Nov-2017.pdf?ua=1 [accessed: September 10, 2019]
32) Wells V, Jenkins A, Wanford J, Piddock LJV. Implementing WHO, EU and UK AMR strategies and action plans: has the World lived up to the challenge? Birmingham; British Society for Antimicrobial Chemotherapy. 2017
33) World Health Organization model list of essential medicines. 21st List. Geneva: World Health Organization. 2019 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1 [accessed: September 10, 2019]
34) International Nonproprietary Names for pharmaceutical substances (INN). Proposed International Nonproprietary Names List 121. *WHO Drug Information* 2019;**33**(2):233–392 https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/ [accessed: September 10, 2019]
35) International Nonproprietary Names for pharmaceutical substances (INN). Recommended International Nonproprietary Names List 81. *WHO Drug Information* 2019; **33**(1): 43–133 https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/ [accessed: September 10, 2019]
36) Global antibiotic research & development partnership (GARDP) garners key financial support for launch. Geneva: Drugs for Neglected Diseases *initiative* (DND*i*). 2016 https://www.dndi.org/2016/media-centre/press-releases/gard-garners-key-support-for-launch/ [accessed: September 10, 2019]
37) World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. February 2017 https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf [accessed: September 10, 2019]
38) 岩本愛吉、松本哲朗、小西敏郎、戸塚恭一：多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言．日本化学療法学会ホームページ．2010 年 10 月 21 日掲載

http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/4gakkai2010.html〔2019 年 9 月 10 日現在〕
39) 日本学術会議：G8 サミットに向けた各国学術会議の共同声明. http://www.scj.go.jp/ja/int/g8/past.html 〔2019 年 9 月 10 日現在〕 2013 年 5 月 29 日の共同声明：G-Science Academies Statements 2013: Drug resistance in infectious agents – A global threat to humanity. http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-gs2013-2.pdf〔2019 年 9 月 10 日現在〕
40) 館田一博：抗菌薬開発停滞の打破へ向けて．日内会誌 2013；**102**：2908–14
41) 渡辺彰、館田一博：新規抗菌薬の開発に向けた 6 学会提言「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」－提言発表の背景と目的．〔提言及びファクトシート〕．日本化学療法学会ホームページ．2014 年 5 月 20 日掲載、2015 年 8 月 28 日 修 正 http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/souyaku-sokusin.html 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
42) 日本学術会議：G8/G7 サミットに向けた各国学術会議の共同声明（G サイエンス学術会議共同声明）. http://www.scj.go.jp/ja/int/g8/past.html 〔2019 年 9 月 10 日現在〕 2015 年 5 月 7 日の共同声明：G7 Science Academies' Statement 2015: Infectious diseases and antimicrobial resistance: Threats and necessary Actions. http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-gs2015-1.pdf〔2019 年 9 月 10 日現在〕
43) Abe S: Japan's vision for a peaceful and healthier world. *The Lancet* 2015; **386**: 2367–9
44) 門田淳一、館田一博、二木芳人：新規抗菌薬の開発に向けた 8 学会提言「世界的協調の中で進められる耐性菌対策」―提言発表の背景と目的―．日化療会誌 2016；**64**：131–7
45) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議．首相官邸ホームページ 2016. http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/index.html 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
46) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016 – 2020．首相官邸ホームページ 2016. http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/yakuzai_honbun.pdf〔2019 年 9 月 10 日現在〕
47) Kobe Communique; G7 Health Ministers' Meeting, 11–12 September 2016. http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kokusai/g7kobe/KobeCommunique_en.pdf〔2019 年 9 月 10 日現在〕
48) 八木澤守正．抗菌薬を概観する：過去、現在、そしてこれから．日化療会誌 2017；**65**(2)：149–67
49) 石橋慶太．日本における医薬品アクセス―ドラッグ・ラグの現状と課題―．日本製薬工業協会（製薬協）ホームページ. http://www.jpma.or.jp/event_media/forum/repo_17.html 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
50) Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *Eur Respir J* 2017; **50**: 1700311 [https://doi.org/10.1183/13993003.00311-2017]
51) Antibacterial agents in clinical development. An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. Geneva; World Health Organization 2017 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258965/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf;jsessionid=B06B671895929E4E67575E5F60B5BD84?sequence=1 [accessed: September 10, 2019]
52) The Pew Charitable Trusts. Antibiotics currently in global clinical development. March 2019. https://www.pewtrusts.org/antibiotic-pipeline [accessed: September 10, 2019]
53) Butler MS, Blaskovich MAT, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline at the end of 2015. *J Antibiot* 2017; **70**(1): 3–24
54) U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. https://clinicaltrials.gov/ [accessed: September 10, 2019]
55) European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search [accessed: September 10, 2019]
56) 日本医薬情報センター臨床試験情報（Japic Clinical Trials Information）. https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/common/Top.jsp 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
57) Donadio S, Maffioli S, Monciardini P, Sosio M, Jabes D: Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *J Antibiot* 2010; **63**: 423–30
58) Moellering Jr RC. Discovering new antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2011; **37**: 2–9
59) Jabes D. The antibiotic R&D pipeline: an update. *Curr Opin Microbiol* 2011; **14**: 564–9
60) Medicines in development. Infectious diseases; a report on diseases caused by bacteria, viruses, fungi and parasites. Washington D.C.; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America 2013
61) Pucci MJ, Bush K: Investigational antimicrobial agents of 2013. *Clin Microbiol Rev* 2013; **26**: 792–821
62) Fernandes P: The global challenge of new classes of antibacterial agents: an industry perspective. *Curr Opin Pharmacol* 2015; **24**: 7–11
63) Renwick MJ, Simpkin V, Mossialos E. Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development. The need for a one health-one Europe-one World framework. London; European Observatory on Health Systems and Policies; World Health Organization 2016
64) Theuretzbacher U, Gottwalt S, Beyer P, *et al*. Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**: e40–50
65) Fernandes P, Martens E. Antibiotics in late clinical development. *Biochem Pharmacol* 2017; **133**: 152–63
66) Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? *Clin Microbiol Infect* 2017; **23**: 704–12
67) Docquier JD, Mangani S. An update on β -lactamase inhibitor discovery and development. *Drug Resist Updat* 2018; **36**: 13–29
68) Theuretzbacher U, Gottwalt S, Beyer P, *et al*. Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**(2): e40–e50
69) Theuretzbacher U, Gottwalt S, Beyer P, *et al.* Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**: e40–50
70) Mo Y, Lorenzo M, Farghaly S, Kaur K, Housman ST. What's new in the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; **93**: 171–81
71) Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. U.S. Food & Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Service. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm [accessed: September 10, 2019]
72) European Medicines Agency. Human regulatory. Marketing authorization. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation [accessed: September 10, 2019]
73) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構．新医薬品の承認品目一覧. https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-infor-

mation/p-drugs/0010.html 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
74) Petrosillo N, Granata G, Cataldo MA. Novel antimicrobials for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Frot Med* 2018; **5**: Art 96
75) McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens Jr RC, Kazakova SV, Sambol SP, *et al*. An epidemic toxin-gene variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; **353**:2433–41
76) Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, *et al*. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2442–9
77) Haun N, Hofer A, Greene MT, Borlaug G, Pritchett J, Scalon T, *et al*. Prevention of *Clostridium difficile* infection in rural hospitals. *Am J Infect Control* 2014; **42**(3): 311–5
78) Czepiel J, Drozdz M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, *et al*. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; **38**: 1211–21
79) 國島広之、大毛宏喜、鈴木広道、中村敦、松元一明、三鴨廣繁、他．*Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* 感染症診療ガイドライン．感染症学雑誌 2018；**92**(6)：819–54
80) Chetty S, Ramesh M, Singh-Pillay A, Soliman MES. Recent advancements in the development of anti-tuberculosis drugs. *Bioorg Med Chem Lett* 2017; **27**: 370–86
81) Tiberi S, du Plessis N, Walzl G, Vjecha MJ, Rao M, Ntoumi F, *et al.* Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis* 2018; **18**: e183–98
82) The Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Public Law 112–144, 112th Congress. Authenticated U.S. Government Information. July 9, 2012
https://www.congress.gov/112/plaws/publ144/PLAW-112publ144.pdf [accessed: September 10, 2019]
83) 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令．平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81aa6623&dataType=0&pageNo=1 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
84) 厚生労働省医薬安全局安全対策課長及び審査管理課長．医薬品リスク管理計画指針について．平成 24 年 4 月 11 日薬食安初 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号
85) 森和彦．医薬品リスク管理計画（RMP）の現状と今後．1．RPM に関する行政の取組み．薬剤疫学 2014；**19**(2)：103–8
86) Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot* 2016; **69**(2): 73–88
87) 日本製薬工業協会．G7 保健大臣会合に際しての製薬業界からの提言．
http://www.jpma.or.jp/globalhealth/statement/pdf/g7_health.pdf 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
88) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長．医薬品の先駆け審査指定制度の試行的実施（第四回）について．平成 30 年 9 月 7 日．薬生薬審発 0907 第 1 号
https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000499373.pdf 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
89) 厚生労働省保険局医療課．平成 30 年度薬価制度の抜本改革の概要．
https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000114381_2.pdf 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
90) 厚生科学審議会感染症部会．抗インフルエンザ薬の今後の備蓄方針について．
https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000468067.pdf
91) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業. JANIS について．
https://janis.mhlw.go.jp/about/index.html 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
92) Niki H, Hanaki H, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, Watanabe A, *et al*. The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part 1: a general view of antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2008; **14**: 279–90
93) Yanagihara K, Matsumoto T, Aoki N, Sato J, Wakamura T, Kiyota H, *et al*. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2014: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother* 2019; **25**: 657–68
94) 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．医療従事者の方へ．薬剤耐性菌について． http://amr.ncgm.go.jp/medics/2-1-1.html 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
95) 菅井基行．国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター 今後の展望．AMR 小委員会（2018 年 4 月 27 日）資料 3
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkan-boukouseikagakuka-Kouseikagakuka/siryo3.pdf 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
96) Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, *et al*. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; **14**: 742–50
97) WHO Collaboration Cetre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2019
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [accessed: September 10, 2019]
98) Muraki Y, Yagi T, Tsuji Y, Nishimura N, Tanabe M, Niwa T, *et al.* Japanese antimicrobial consumption surveillance: first report on oral and parenteral antimicrobial consumption in Japan (2009–2013). *J Glob Antimicrob Resist* 2016; **7**: 19–23
99) 感染症教育コンソーシアム．抗菌薬使用量集計マニュアル．Ver 1.1、2018 年 11 月
http://amr.ncgm.go.jp/pdf/koukin_manual.pdf〔2019 年 9 月 10 日現在〕
100) Tsutsui A, Yahara K, Shibayama K. Trends and pattern of national antimicrobial consumption in Japan 2004 to 2016. *J. Infect Chemother* 2018; **24**: 414–21
101) The core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Atlanta; Centers for Disease Control and Prevention 2014
102) Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Paucini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect* 2017; **23**: 793–8
103) 抗菌薬の適正使用に向けた 8 学会提言．抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial Stewardship: AS）プログラム推進のために．日化療会誌 2016；**64**(3)：379–85
104) 8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会．抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス．環境感染誌 2017；**32**(5)：1–38
105) 厚生労働省健康局結核感染症課. 抗微生物薬適正使用の手引き．第一版．2017 年 6 月
https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000166612.pdf 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
106) 厚生労働省大臣官房厚生科学課．平成 30 年度診療報酬改定 Ⅱ-1-5) 感染症対策や薬剤耐性対策、医療安全対策の推進① 感染症対策・薬剤耐性対策の推進．資料 5
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkan-boukouseikagakuka-Kouseikagakuka/siryo5.pdf 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
107) Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrob Agent Chemother* 2010; **53**(3): 969–76

108) 石井良和．β－ラクタマーゼの機能分類．日臨微誌 2014；**24**(3)：171–9
109) 荒川宜親 . カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE）等新型多剤耐性菌のグローバル化と臨床的留意点．日化療会誌 2015；**63**：187–97
110) Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; **6**: a025247
111) Docquier JD, Mangani S. An update on β -lactamase inhibitor discovery and development. *Drug Resist Updat* 2018; **36**: 13–29
112) Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat* 2010; **13**(6): 151–71
113) Yamane K, Wachino J, Doi Y, Kurokawa H, Arakawa Y. Global spread of multiple aminoglycoside resistance genes. *Emerg Infect Dis* 2005; **11**(6): 951–3
114) Costello AE, Deshpande LM, Davis AP, Mendes RE, Castanheira. Aminoglycoside-modifying enzyme and 16S ribosomal RNA methylase genes among a global collection of Gram-negative isolates. *J Glob Antimicrob Resist* 2019; **16**: 278–85
115) Bryan A, Shapir N, Sadowsky MJ. Frequency and distribution of tetracycline resistance genes in genetically diverse, nonselected, and nonclinical Escherichia coli strains isolated from diverse human and animal sources. *Appl Environ Microbiol* 2004; **70**(4): 2503–7
116) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議．国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画 ～絶え間ない感染症の脅威に挑戦する日本のアクション～ http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/kihonkeikaku_hontai.pdf 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
117) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議．薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（概要）．http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/yakuzai_gaiyou.pdf 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
118) 舘田一博、平井敬二、森和彦、砂川慶介、戸塚恭一：耐性菌の脅威と新規抗菌薬開発停滞の課題と対策．医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2016；**47**：226–39
119) So AD, Gupta N, Brahmachari SK, Chopra I, Munos B, Nathan C, *et al*. Towards new business models for R&D for novel antibiotics. *Drug Resist Updat* 2011; **14**: 88–94
120) Sharma P, Towse A. New drugs to tackle antimicrobial resistance. Analysis of EU policy options. London; Office of Health Economics, 2011 https://www.ohe.org/publications/new-drugs-tackle-antimicrobial-resistance-analysis-eu-policy-options [accessed: September 10, 2019]
121) Rex JH, Outterson K. Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**: 500–05
122) 藤江昭彦：天然物からアカデミア発の医薬品を生み出すために ―日本医療研究開発機構・創薬支援戦略部・創薬コーディネーターの立場から．化学と生物 2016；**54**：43–7
123) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 戦略推進部．感染症研究課 事業案内 2019 － 2020 https://www.amed.go.jp/content/000049227.pdf 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
124) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新基盤創成事業部．医療研究開発革新基盤創成事業 2019 年度 公募要領 https://www.amed.go.jp/content/000044812.pdf 〔2019 年 9 月 10 日現在〕
125) 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新基盤創成事業部．公募情報．平成 29 年度「医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）：第 1 回公募」の採択課題について．https://www.amed.go.jp/koubo/07/01/0701C_00041.html 〔2019 年 9 月 10 日現在〕

■ Review article

輸入感染症

加來 浩器

防衛医科医大学校　防衛医学研究センター　広域感染症疫学・制御研究部門

Imported infectious diseases

Koki Kaku

Division of Infectious Disease Epidemiology and Control, National Defense Medical College Research Institute.

はじめに

わが国は、2007 年に観光立国推進基本法を制定、2017 年には観光立国推進基本計画を閣議決定などして世界各国からの訪日外国人（インバウンド）の受け入れを推し進めている。2018 年には住宅宿泊事業法（民泊新法）が施行され、統合型リゾート法が成立した。2019 年には特定技能による外国人労働者の受け入れが拡大され、観光だけでなく少子化に伴う労働力不足対策、地域活性化対策としておもにアジアから人たちの増加が期待されている。さらに 2020 年には東京オリンピック・パラリンピック大会が、2025 年には大阪・関西万博といった国際的なマスギャザリング・イベントが計画されており、世界各地からの往来が期待されている。政府は、2018 年には 3,119 万人であった訪日外国人旅行客数を、2030 年には約 2 倍の 6,000 万人へとなることを目指すとしている。一方で、出国日本人数は 2018 年には 1,895 万人であり、30 年前（1988 年）の 843 万人の 2.3 倍となっている [1]。また、2018 年の日本のカロリーベースの食糧自給率は 37％であり [2]、これは輸入食品への依存度が 60％を超えていることを意味している。このようにヒトの移動や食品の輸入の現状を知ると、海外で流行している感染症や食中毒が直接的・間接的に国内に影響を及ぼすことになろうことは想像に難くない。日本は幸いなこと島国であるために、その他の多くの国々が直面している不法移民や紛争難民移住の問題や、感染した動物の直接侵入の機会は少ないものと考えられるが、リスクはゼロではない。

本稿では、わが国における輸入感染症の現状と問題点、2015 年に発生した韓国での MERS 事例とその教訓、医療機関での輸入感染症対策の在り方などについて概説する。

1. ヒトが持ち込む輸入感染症

ヒトが海外で感染し、入国または帰国後に国内で発症する感染症のことを一般的に輸入感染症という。近年では薬剤耐性菌などの持ち込み例も多く報告されることから、無症状保有者を含めることがある。これらの感染症は、日本に常在しない（土着でない）感染症と、国内でも発生しているものとに分けることができる。前者には、マラリア、デング熱などの熱帯感染症や中東で流行している中東呼吸器症候群（MERS）などが、後者には、麻疹、A 型肝炎、梅毒などが挙げられるであろう。日本の感染症法や検疫法では、感染性と重篤度と国内での影響度などを考慮して、前者では 1 類感染症から 5 類感染症に、後者では検疫感染症（後述）などを規定している。しかしながら、今後はそのいずれにも規定されていない寄生虫疾患（回虫、鉤虫、リーシュマニア症、有鉤嚢虫症、肺吸虫症、肝吸虫症、住血吸虫症など）についても対応を検討しなければならない。

2. ヒト以外が持ち込む輸入感染症

ヒト以外によって持ち込まれる感染症も広義の輸入感

染症と呼ばれることがある。これらの病原体には、輸入食品に由来するもの、乗客･貨物とともに侵入するもの、渡り鳥に感染して侵入するものに分けることができる。これらの検査については､前 2 者は厚生労働省検疫所が、後者は環境省及び農水省が担当している。

(1) 輸入食品媒介感染症

病原体を含む、植物、魚介類、畜産品（加工品を含む）が輸入されることによる。最近の冷凍技術の発達､高速･大量の輸入、食習慣の多様化によってリスクが高まっている。A 型肝炎ウイルス、ノロウイルス等による汚染が考えられる。検疫所では、食品衛生法の輸入食品監視業務として､輸入食品の微生物学的検査及び理化学的検査、食品等輸入届出書の受理・審査・処分、現場検査などを行っている。

(2) 乗客・貨物などとともに侵入

ネズミ属（ハンタウイルス、広東住血線虫）及び、蚊（マラリア原虫、ウエストナイルウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルス、チクングニアウイルス、ジカウイルス等)、ダニ（ダニ媒介性脳炎ウイルス）などが船舶・航空機によって、乗客や貨物とともに輸送されてくる。検疫所では、検疫感染症に準ずる感染症（ウエストナイル熱、日本脳炎、腎症候性出血熱、ハンタウイルス肺症候群）に関する調査のために、海水、汚物、汚水、ネズミ属、虫類の調査を行っている。

(3) 渡り鳥に感染して侵入

日本にはシベリア、朝鮮半島、中国大陸からの渡り鳥が飛来する。鳥そのものが鳥インフルエンザなどの病原体を保有している場合があるし、外部寄生しているマダニ等が病原体を保有していることもある。野鳥の死骸が発見された場合（環境省）[3] や家畜に何等かの感染症の兆候が見られた場合（農林水産省）は、病原体の有無に関する検査が行われる。

(4) その他の侵入経路

キタキツネが流氷にのって北海道に移動したことでエキノコックスが北海道に持ち込まれたことがあった。かつてペットとして輸入されたアライグマが遺棄・放置されて日本各地で野生化しているが、新たな感染症のリザーバーになるのではないかと懸念されている。

3. 輸入感染症の特性

ヒトによる輸入感染症には、以下のような特性を挙げることができる。

(1) 疫学情報が重要

輸入感染症は、渡航国・地域での流行状況に依存している。したがって､現地での疫学情報と患者の渡航歴(地域、季節、期間、目的）が診断の手掛かりとなる。症状から疾患が絞り込まれた段階で、その潜伏期間中の行動歴・喫食歴・曝露歴などを再度確認する。

(2) ヒトや媒介昆虫への感染性

一般的に感染症は、発熱、咳、下痢などなんらかの症状が出現している時期（有症状期）において、他のヒト（ときには媒介昆虫）への感染力が高いとされているが、なかには軽症・無症状であっても感染力を有する場合がある。2014 年に日本国内で確認されたデング熱事例は、デングウイルスの無症状病原体保有者が代々木公園でのマスギャザリング・イベントをきっかけに土着のヒトスジシマカへ感染させたことにより発生した事例であると考えられている.

(3) 診断・治療が遅延

感染症の病初期の症状は、発熱、全身倦怠感、頭痛など非特異的であることが多い。麻疹のように発症数日後に典型的な発疹が出現する疾患では、正確に捉えるのは困難である｡また外国人の診察の場合には､コミュニケーションがうまくとれずに、重要な徴候を逃してしまうこともあるだろう。

国内で見慣れない感染症の場合は、診療の現場で鑑別診断としてあがりにくい傾向にある。その疾患が疑われても市中の検査会社では検査できないことがある。感染症法で規定されている疾患の中には、保健所を通じて行政検査を依頼できるものもある。特殊な疾患の場合は、治療薬が流通しておらず、万が一手に入ったとしても使用経験が乏しいために、十分な治療が行えないこともあるだろう。このように輸入感染症では診断や治療が遅延するために、患者が重症となる傾向がある。日本医療研究開発機構（AMED）の委託を受けた熱帯病治療薬研究班は、寄生虫症薬物治療の手引きを公開し、輸入熱帯病

の診断・治療に関する啓発を行っているが、その他に重症マラリアやアフリカトリパノソーマ症などに対する治療薬であるオーファンドラックを保管している。しかしこれらの医薬品は、国内未承認薬であるため、原則として事前の倫理審査で承認を受けた医療施設でしか使用できないとされている[4]。

(4) 院内感染

診断の遅れから、しばしば医療スタッフ、入院患者に、ときには見舞客などで2次感染が起こることがある。医療スタッフや見舞客に感染が広がると地域でのアウトブレイクの原因ともなりえる。とくに呼吸器疾患や消化器疾患の場合は注意が必要である。

4. 東京2020大会前後して日本で問題となる感染症

東京2020大会などの国際的なマスギャザリング(MG)・イベントに前後して、日本国内の各都市でホストタウン事業が実施される。したがって、6～10月の季節で輸入感染症の発生が予測される。マスギャザリング時にサーベイランスが必要とされる疾患には、アウトブレイクとなる可能性があるもの、呼吸器感染症など感染伝播が増強されるもの、バイオテロ病原体として使われる可能性があるもの、重篤となり1例でも調査又は対策が必要となるもの、主催国では通常みられない輸入感染症、イベントの参加者が免疫を有さない土着性の疾患などの特性がある[5]。これらに合致する疾患としては、麻疹、風疹、侵襲性髄膜炎菌感染症、百日咳、MERS、蚊媒介性疾患(デング熱・ジカ熱、チクングニア熱、マラリアなど)、薬剤耐性菌、腸管出血性大腸菌感染症、細菌性赤痢、A型肝炎、E型肝炎、結核、梅毒、HIV／AIDS、ノロウイルス胃腸炎などが挙げることができるであろう(図1)。

5. 検疫制度と輸入感染症対策

現在の日本の検疫制度は、昭和26年に制定された検疫法に基づくもので、その第一条に「国内に常在しない感染症の病原体が船舶又は航空機を介して国内に侵入することを防止するとともに、船舶又は航空機に関してその他の感染症の予防に必要な措置を講じることを目的とする」と記載されている。

第二条には、検疫感染症が定義されており、(1)患者の隔離や接触者の停留をおこなうものと、(2)国内に常在しない感染症のうち病原体の有無に関する検査が必要なもの(政令で規定)に区分されている。前者の感染症に対する隔離施設と停留期間は、それぞれの疾患ごとに規定されている。検疫官は、流行地からの帰国者・入国者に対して検疫ブースにおいて、サーモグラフィーによる体温の確認、質問票などを用いた質問を行い、現に発熱などの症状があり検疫感染症の疑いがある者に対しては、診察及び検査が実施される。また無症状者であっても、エボラウイルス病(EVD)、鳥インフルエン

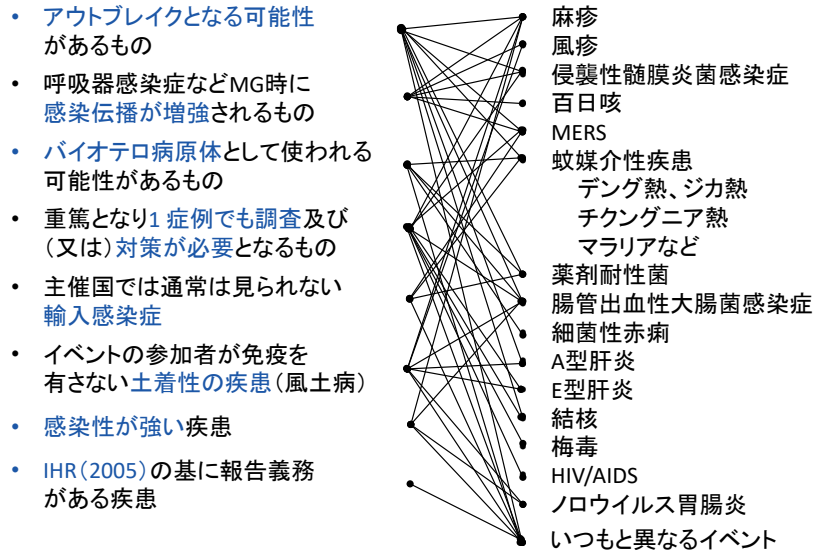

図1　MG時のサーベランス対象となる疾患の特性

ザ H5N1 及び H7N9、MERS の流行地への滞在歴を有するに対しては、検疫所による健康監視が行われるようになった。しかし健康監視対象者が渡航歴を申告しなかったり、入国後の健康状態の報告が遅延・中断したり、何ら連絡なく直接医療機関を受診したりするという事例が散発している（**表 1**、**図 2**）。

また、検疫所では、有料ではあるが、渡航予定者及び帰国・入国者を対象として、診察、病原体の有無に関する検査、予防接種、証明書の交付などを行うことができる。黄熱ワクチンとその接種証明書の発行はこの規定に基づいている。

6. 2015 年韓国における MERS の教訓

2015 年 5 月に韓国において 1 例の輸入例をきっかけに院内感染が発生し、確定例 186 名（1 名は中国で隔離）、

表 1　検疫法に規定されている感染症の区分

種類	区　分　（感染症法の分類）		感染症名	隔離の施設	停留期間	健康監視
検疫感染症（第 2 条）	患者の隔離、接触者の停留を実施するもの	一類感染症	エボラ出血熱	特定及び一種指定医療機関	504 時間（21 日）	○
			クリミア・コンゴ出血熱		216 時間（9 日）	
			痘そう		408 時間（17 日）	
			ペスト		144 時間（6 日）	
			マールブルグ病		240 時間（10 日）	
			ラッサ熱		504 時間（21 日）	
			南米出血熱		384 時間（16 日）	
		新型インフルエンザ等感染症		特定、一種、二種指定医療機関	240 時間（10 日）	
	病原体の有無に関する検査が必要なもの	二類感染症	鳥インフルエンザ（H5N1 又は H7N9）	隔離なし	停留なし	○
			中東呼吸器症候群	隔離なし	停留なし	○
		三類感染症	該当なし	隔離なし	停留なし	
		四類感染症	デング熱、チクングニア熱、マラリア、ジカウイルス感染症			
診察等を行うことができる検疫感染症以外の感染症（第 26 条）	診察、病原体の有無に関する検査、予防接種、証明書の交付を実施することができる（有料）	二類感染症	急性灰白髄炎、ジフテリア	隔離なし	停留なし	
		三類感染症	細菌性赤痢、腸チフス、パラチフス、腸管出血性大腸菌感染症			
		四類感染症	ウエストナイル熱、A 型肝炎、黄熱、狂犬病、腎症候性出血熱、日本脳炎、ハンタウイルス肺症候群			
		五類感染症	アメーバ赤痢、後天性免疫不全症候群、ジアルジア症破傷風、麻しん			

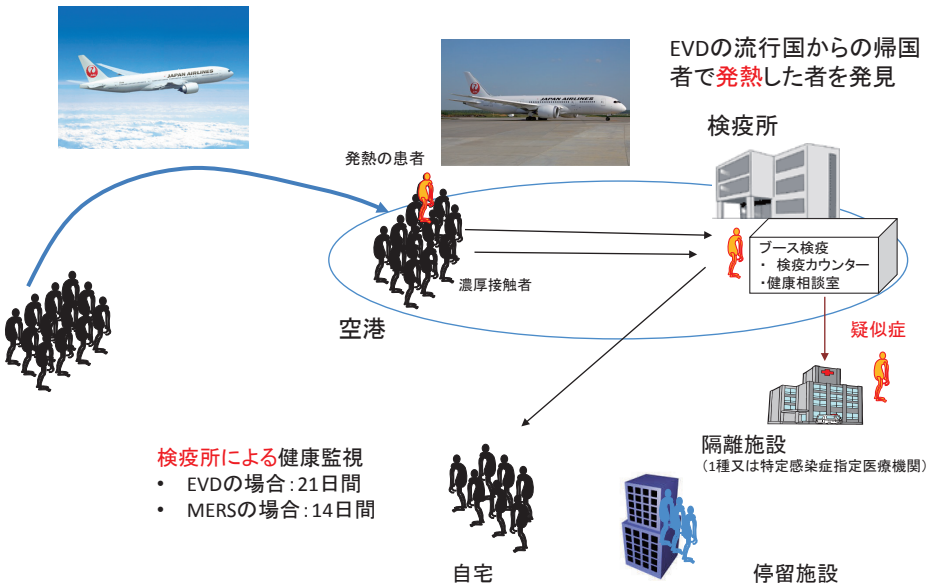

図 2　一類感染症等が疑われる地域からの航空機が到着した場合

死亡例 36 名（症例致死率 : 19.4%）のアウトブレイクが発生した。

発端者は、アラブ首長国連邦、サウジアラビア、バーレンへの渡航歴を有する 68 歳男性であるが、その渡航歴が医師に正確に伝えられなかったこと、ホスピタル・ショッピングによって複数の医療施設を転々としたこと、入院病棟において見舞い家族、同室患者およびその家族、医療スタッフへ感染が広がっていったことが原因であった。さらに数名のスーパースプレッダーによって、2 次的、3 次的に感染が広がっていった（**図 3**）。

患者との濃厚接触がある家族が保健当局へ申告を怠り、呼吸器症状を有する状態で仁川空港から香港を経由し中国へ渡航した。のちに韓国政府が国際保健規則に基づいて WHO と中国政府に通報したことから、中国政府が本人を確認し MERS が確定された [6]。空港、バスなどで接触したと思われる多くの人が停留や健康監視の対象となったが、幸いなことにこの患者からの 2 次感染者は発生しなかった。アウトブレイク自体は、最後のウイルス保有者だった 80 番目の患者が死亡したのちに 4 週間経過したのちに終息が宣言された。韓国国内でも有数の高度医療施設であるサムスン・ソウル病院での院内感染は、国民の医療への信頼性低下、同病院での全診療科の制限・制約となり、大きな医療資源の損失となった。韓国政府は、現場での混乱を避けるために MERS 患者を診療した医療機関名を公表しなかったが、そのことが 17 施設に及ぶ感染拡大の原因ともなったともいわれている。韓国政府は、本アウトブレイクの経験を踏まえた感染症対策の一環として、保健福祉省のもとにある疾病管理本部の役割強化、24 時間体制で感染症の発生を監視し国内外の機関と情報交換する「感染症緊急状況室」の新設、隔離病室の拡充などに取り組んだ [7]。

7. 医療機関における輸入感染症対応

韓国での MERS のような事態は、日本国内でもいつでも起こりえる状況である。とくに流行地域であるサウジアラビアとの人的交流の増加は、そのリスクが高まってくるといえるであろう。韓国での事例では、発端者以外は全員が渡航歴を有さない者であり、唯一の疫学的な情報は MERS 診療機関の受診である。また MERS の病原体検査は行政検査であり、検査結果をまって感染経路別対策を追加するとした感染制御策では対応に限界がある。したがって、このような感染症有事の際には、症候群から原因病原体を先読みして経験的に感染経路対策を実施するという症候群別経験的予防策（Empiric and syndromic precautions）が必要である（**図 4**）。

この考え方による感染制御策は、バイオテロを含む病原体不明な感染症への対応、大規模災害のために検査が

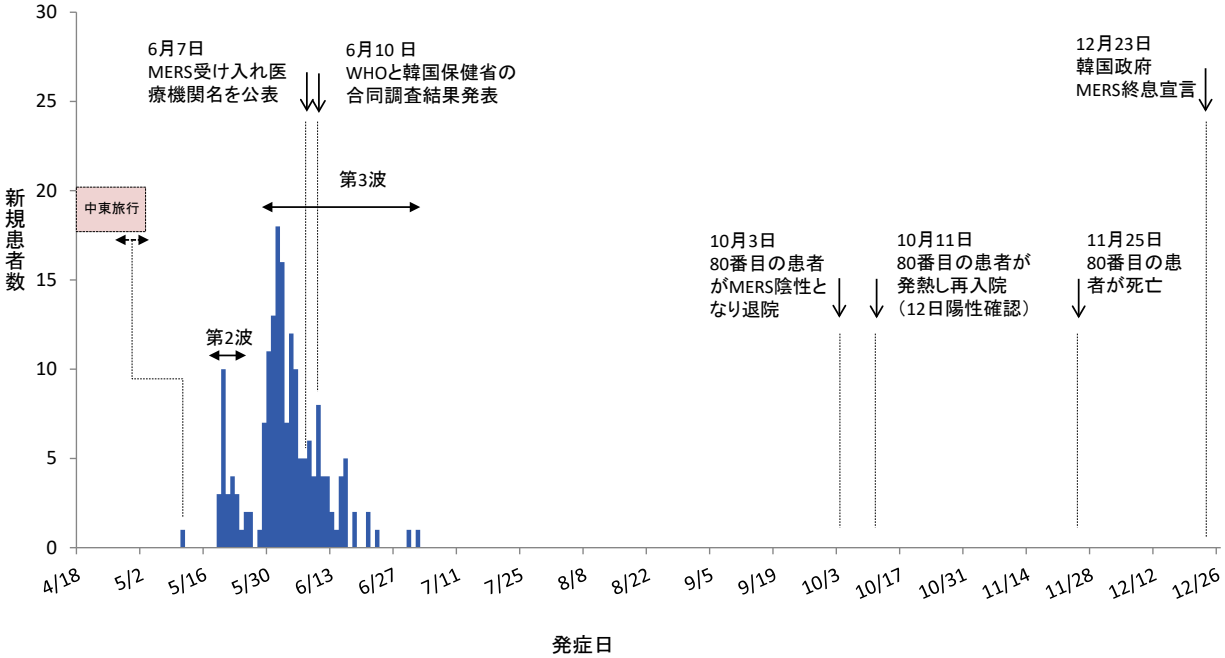

図 3　韓国における MERS アウトブレイクの状況

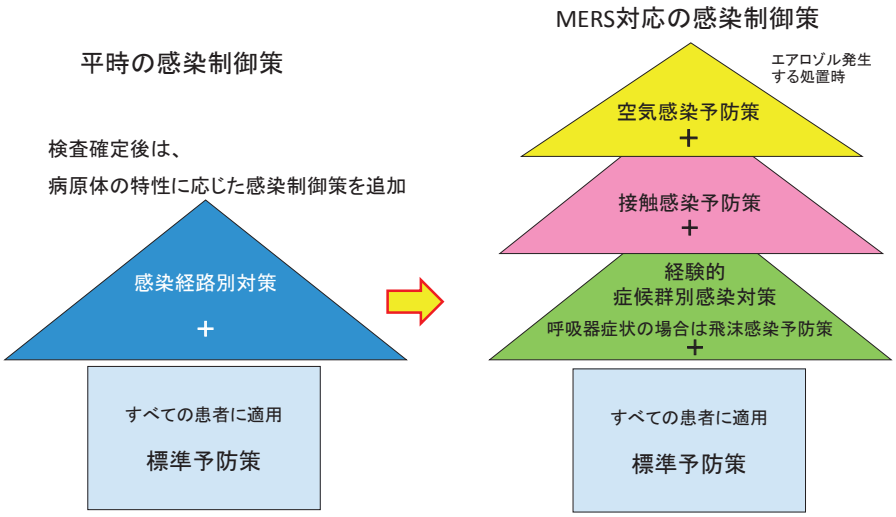

図４　MERS 診療時の感染制御策の考え方

表２　経験的症候群別予防策の考え方

症候群	臨床症状	予測される感染症	感染制御策	
			標　準 予防策	経験的症候群別予防策
急性消化器症候群	血性下痢、発熱	赤痢、EHEC、サルモネラ、カンピロバクターなど	○	接触感染
	水様性下痢、発熱なし	コレラ	○	接触感染
	発熱、腹痛、下痢、嘔吐	ノロウイルス胃腸炎、重症熱性血小板減少症候群（SFTS)	○	接触感染
	腹痛、嘔吐・下痢など、発熱なし	毒素型食中毒(黄色ブドウ球菌、ウエルシュ菌など)	○	—
急性呼吸器症候群	発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、咳、痰	インフルエンザ	○	飛沫感染＋接触感染
	全身倦怠感、頭痛、筋肉痛、悪寒、胸痛、乾性咳嗽	レジオネラ肺炎	○	飛沫感染＋接触感染
	微熱、咳、痰（時に血痰）	結核	○	空気感染
	全身倦怠感、発熱、咳、痰、呼吸困難	中東呼吸器症候群（MERS)	○	接触感染＋空気感染
急性呼吸器症候群→皮膚粘膜症候群	発熱、カタル症状、のちに発疹	麻疹	○	空気感染
皮膚粘膜症候群	外傷後、疼痛、浮腫・腫脹、握雪感	ガス壊疽菌	○	—
	発熱、リンパ節腫脹、発疹	風疹	○	飛沫感染＋接触感染
	発熱、耳下腺腫脹・疼痛	ムンプス	○	飛沫感染＋接触感染
	発熱、頭痛、発疹	髄膜炎菌	○	飛沫感染
	水疱	水痘、単純ヘルペス、手足口病	○	空気感染＋接触感染
神経症候群	外傷後、開口障害、嚥下障害、けいれん	破傷風菌	○	—
	発熱、頭痛、嘔吐、脳炎	日本脳炎	○	—
急性黄疸症候群	発熱、倦怠感、黄疸	A 型肝炎、E 型肝炎	○	接触感染

行えないに際の対応に共通するものである（**表 2**)。

■文　献

1) 日本政府観光局：年別訪日外客数、出国日本人数の推移（1964 年 - 2018 年)、https://www.jnto.go.jp/jpn/statistics/visitor_trends/index.html
2) 農林水産省　食料自給率とは、知っている日本の食糧事情？、http://www.maff.go.jp/j/zyukyu/zikyu_ritu/011.html
3) 環境省：高病原性鳥インフルエンザに関する情報、自然環境・生物多様性、http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/bird_flu/
4) 熱帯病治療薬研究班：「寄生虫薬物治療の一手引き 2019 年 3 月改訂版」https://www.nettai.org
5) WHO：Public health for mass gatherings: key considerations, p85,
6) WHO：Emergencies preparedness, response (MERS)- China, http://www.who.int/csr/don/30-may-2015-mers-china/en/
6) 加來浩器:中東呼吸器症候群（MERS)、化学療法の領域、33（9)、89 - 99、2017 年

医療関連感染編集委員
委 員 長　木村　哲

委　　員　岩澤篤郎
遠藤博久
大久保憲
梶浦　工
菅原えりさ
松村有里子
吉田理香

医療関連感染
The Journal of Healthcare-Associated Infection

2019 年 12 月 10 日　発行（Vol.12　No.2）

●発　行　東京医療保健大学大学院
東京医療保健大学 感染制御学教育研究センター
〒141-8648　品川区東五反田 4－1－17
Tel：03-5421-7655　Fax：03-5420-3133
URL：http://www.thcu.ac.jp

制作：幸書房