Opinion

日本と欧米の抗菌薬開発の状況と課題

日本製薬工業協会　国際委員会　湯淺　晃
医薬産業政策研究所　主任研究員　吉田昌生
日本製薬工業協会　国際委員会　俵木保典

2019年に発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）[1]のパンデミックによって、人々の感染症に対する意識は大きく変化したと言っても過言ではない。新型コロナウイルス感染症はSARSコロナウイルス２（SARS-CoV-２）がヒトに感染することによって発症するが[2]、感染症はウイルス以外にも多様な微生物に感染することによって引き起こされる[3]。感染症治療薬の中でも細菌感染症の治療を目的として用いられる抗菌薬（本稿では全身に作用する抗生物質､合成抗菌薬および抗菌作用を主目的として使用する医薬品を“抗菌薬”とする[4]に関しては、特にその開発数の鈍化が近年になり国内外で議論されており、日本でも重要な課題であると認識されつつある。しかしながら、日本の抗菌薬の開発状況を広く調査した新しい報告は少ないのが現状である。

そこで本稿では日本の抗菌薬開発に関する状況を広く把握するために、１）過去20年間における日本の抗菌薬の承認数とその割合の推移およびドラッグ・ラグの状況、２）過去10年間に海外で承認された新規抗菌薬の日本における開発状況､３）日本と欧米における新規抗菌薬の開発状況の３点について調査し報告する。そして抗菌薬開発に関する課題も整理し提示したい。

１．緒言

1-1．感染症と AMR

感染症とは病原微生物が体に侵入して症状が出る疾患であり、病原微生物は大きさや構造によって細菌、ウイルス、真菌、寄生虫などに分類される[3]。AMR（Antimicrobial Resistance）とは、これらの病原微生物を退治するために用いられる医薬品が効かなくなること、つまり耐性を獲得することを意味する[5]。既存の抗菌薬に対する薬剤耐性率が上昇すると臨床効果の低下や治療が困難になる感染症の種類が増加することにつながる。

AMR は世界的に重要な公衆衛生上の危機であり、2016年には毎年世界で70万人が AMR によって死亡していると推計された[6]。当推計による70万人にはヒト免疫不全ウイルス、マラリア等の細菌以外の AMR に起因する死亡者数も含まれているが、2022年に公表された論文[7]では、2019年における細菌の AMR が直接的な原因の死亡者数は127万人であったと推定された。日本のAMRに起

1）World Health Organization. Naming the coronavirus disease（COVID-19）and the virus that causes it：https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-（covid-2019）-and-the-virus-that-causes-it
2）World Health Organization. Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit: COVID-19 adaptation ：https://apps.who.int/iris/handle/10665/331736
3）AMR 臨床リファレンスセンター. 感染症の基本 感染症とは：https://amr.ncgm.go.jp/general/1-1-1.html
4）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 第二版 . 2019年12月５日
5）AMR 臨床リファレンスセンター. AMR とは：https://amrcrc.ncgm.go.jp/020/010/index.html
6）O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. May 2016：https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

因する年間の全死亡者数は不明であるが、2020年に公表された論文ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌とフルオロキノロン耐性大腸菌による血流感染症に起因した死亡者数は年間8,000人を超えると推定された[8]。

臨床に対してのみならずAMRが医療経済におよぼす影響についても報告されている。経済協力開発機構のレポートでは、AMRは分析対象国（33カ国）に合計で35億USドル（年間）の医療コストを発生させていると推定された[9]。さらにEU/EEA（European Economic Area）諸国を対象とした2007年のデータと当レポートを比較すると10年余りでEU/EEA諸国の医療予算に与えるAMRの影響は60％増加したと推定された[9]。日本からはAMRの上昇もしくは減少が国内の医療経済に及ぼす影響に関する研究結果が報告され、グラム陰性菌（分離頻度の高い主要３菌種）の薬剤耐性率を現在より50％減少させることにより、25億円から64億円（年間）の入院医療費が削減されると報告された[10]。

このような世界的な危機感から、AMRの脅威に対処するための国際的な取り組みが進められている。2015年に世界保健機関（WHO）は「Global action plan on antimicrobial resistance」を公表し、世界規模で調和のとれた即時の行動を呼びかけている[11]。日本政府は2016年に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」[12]を発表し、その実行に取り組んできた。当アクションプランは対象期間が2020年までであったことから早期の改訂が期待される。

1-2. 国内外の抗菌薬開発に関する背景

AMRに対する脅威と対策の必要性は認識されつつあるにもかかわらず、新規抗菌薬の開発数の鈍化は世界的な課題である[13]。

米国では2010年に「The 10×'20 Initiative[14]」と称する取り組みが開始され、産学官一体となり2020年までに10品の新規抗菌薬を創出することを目標に掲げていた。1980年以降の新規有効成分（New Molecular Entity：NME）含有かつ全身に作用する抗菌薬のFDAにおける承認数の推移を示した2021年の論文によると、1980年から2009年までは減少の一途をたどっていたが、それらの期間と2010年から2019年の期間を比較すると十分ではないながらも増加していた[15]。

一方で、2010年から2019年に日本で承認された抗菌薬の数は欧米と比較しても少なく、承認数は調査対象14か国の中でワースト２位タイであった[16]。また、国内未承認薬の状況を調査した報告[17]では、2020年12月末時点における国内未承認薬265品目を薬効分類別に整理したところ、その数は、抗悪性腫瘍剤52品（20％）に次いで消化管及び代

7）Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet. 2022. DOI: 10.1016/s0140-6736（21）02724-0
8）Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, et al. National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. J Infect Chemother. 2020;26（4）:367- 371.
9）OECD. Stemming the Superbug Tide. November 07, 2018：https://www.oecd.org/health/stemming-the-superbug-tide-9789264307599-en.htm
10）Matsumoto T, Yuasa A, et al. Estimating the Economic and Clinical Value of Reducing Antimicrobial Resistance to Three Gram-negative Pathogens in Japan. Journal of Health Economics and Outcomes Research. 2021; 8: 64-75.
11）World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance ： https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763
12）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. 2016年４月：https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf
13）Vickers RJ, Bassetti M, Clancy CJ, et al. Combating resistance while maintaining innovation: the future of antimicrobial stewardship. Future Microbiol. 2019;14（15）:1331-1341.
14）Infectious Diseases Society of A. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. Clin Infect Dis. 2010; 50: 1081-3.
15）Dheman N, Mahoney N, Cox EM, et al. An Analysis of Antibacterial Drug Development Trends in the United States, 1980-2019. Clin Infect Dis. 2021; 73: e4444-e50.
16）Outterson K, Orubu ESF, Rex J, et al. Patient access in fourteen high-income countries to new antibacterials approved by the FDA, EMA, PMDA, or Health Canada, 2010-2020. Clin Infect Dis. 2021.
17）医薬産業政策研究所 .「ドラッグ・ラグ：国内未承認薬の状況とその特徴」. 政策研ニュース No.63（2021年７月）

謝用剤32品（12%）と全身性抗感染症薬32品（12%）が２位タイであった。

このように承認数が少ない理由の一つとして抗菌薬事業をとりまく環境の厳しさが原因の一つとして考えられる。その詳細は本稿の後半で考察していきたい。

２．調査１（日本の抗菌薬の承認数とその割合の推移およびドラッグ・ラグの状況）

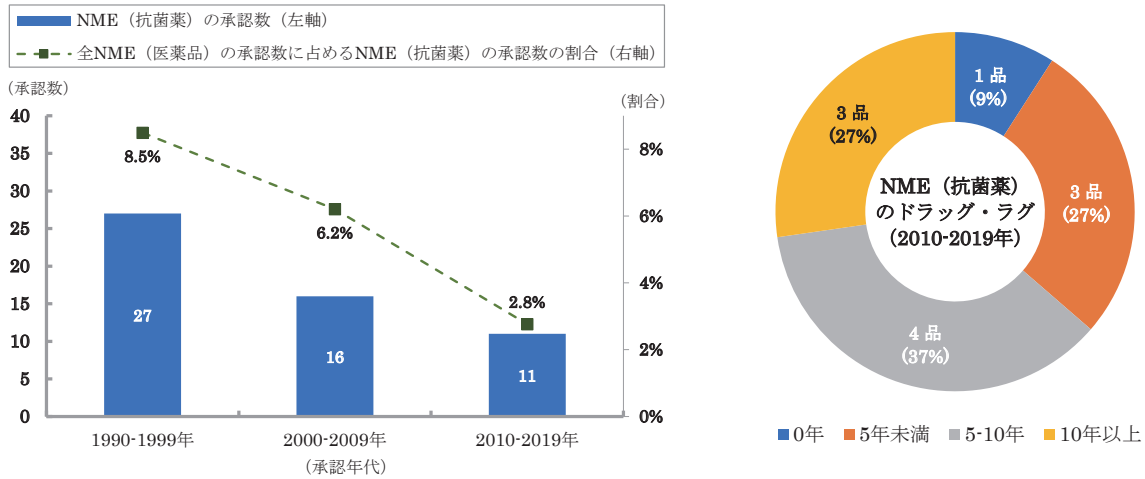
2-1. 調査１の方法

1990年から2019年に日本で承認されたNMEで薬効分類番号[18] 61（抗生物質製剤）と62（化学療法剤）に該当したものを対象とし、承認数と同期間の全てのNME（医薬品）の承認数に占める割合を調査した。検索には「新医薬品の承認品目一覧[19]」、「薬務広報[20]」、「明日の新薬[21]」を使用した。細菌感染症に対する全身性の抗菌薬を調査の対象とするため、薬効分類番号617（主としてカビに作用するもの）、625（抗ウイルス剤）に該当するものおよび外用薬は対象から除外した。また、ドラッグ・ラグは、日米欧で最も早い承認日と日本の承認日との差として算出した。

2-2. 調査１の結果

結果を図１に示す。日本のNME（抗菌薬）の承認数を1990年から1999年、2000年から2009年、2010年から2019年と年代ごとに３つに分別したところ、それぞれ、27品、16品、11品と減少していた。加えて、NME（抗菌薬）の全NME（医薬品）に占める割合についても、それぞれ8.5%、6.2%、2.8%と承認数と同様に減少していた（左図）。また、2010年から2019年に承認された11品について日米欧の承認時期を比較したところ、欧米で承認されてから遅れること５年以上のラグ（遅延）を有するものが７品（64%）あったことが確認された。（右図）。なお、対象年の括りを同数にするために2019年までの結果をとりまとめたが、2020年は対象となるものは承認されていなかったことを確認した。

図１　日本の抗菌薬の承認数とその割合の推移およびドラッグ・ラグの状況



注：日本でのみ承認されていた１品は「０年」に分別した。
出所：新医薬品の承認品目一覧、薬務広報、日本標準商品分類：薬効分類番号（平成２年６月改定）、明日の新薬をもとに医薬産業政策研究所にて作成した。

18）総務省. 日本標準商品分類:薬効分類番号（平成２年６月改定）:https://www.soumu.go.jp/toukei_toukatsu/index/seido/syouhin/2index.htm
19）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-information/p-drugs/0010.html
20）薬務広報社 . 薬務広報：http://yakumukohosha.co.jp/
21）株式会社テクノミック . 明日の新薬：http://www.technomics.co.jp/database/asunoshinyaku.html

３．調査２（海外で承認された新規抗菌薬の日本における開発状況）

3-1．調査２の方法

先行研究[16]で特定された抗菌薬を調査の対象とし、それらの2021年12月時点の日本における開発状況を明日の新薬[21]に掲載されている内容を用いて調査した。

先行研究で使用された新規抗菌薬の定義は次のとおりであった。１）WHOの解剖治療化学分類（ATC分類）でJ01（全身用抗菌薬）に該当するNMEであるもの、２）ジェネリック医薬品、外用薬、ATC分類で他の分類がされているもの、NMEを含まない配合剤、のいずれにも該当しないもの、３）米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、カナダ保健省、厚生労働省のいずれかの最も早い承認日が2010年１月１日から2019年12月31日の期間であったもの。NMEに対応する用語としてEMAではNew Active Substance（NAS）を使用しているが本稿ではNMEを統一して使用する。

なお、先行研究ではJ01には該当しないながらも*Clostridioides difficile*感染症治療薬であるBezlotoxumab（J06）とFidaxomicin（A07）は対象に含めていたため当調査でも同様に扱った。

また、抜け漏れがないように同期間（2010年１月から2021年12月）を対象にFDA[22]、EMA[23]、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）[19]のウェブサイトを追加で検索した。さらに、対象となった抗菌薬の抗菌スペクトルを調査し、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が取りまとめた「AMR創薬研究で標的とする病原菌リスト（2021年版）」[24]（AMEDリスト）においてAMED感染症創薬産学官連絡会から示されたPriority1、Priority2に調査の対象とした抗菌薬を分別し、該当しないものは「該当しない」というカテゴリーを作成し分別した。AMEDリストを抜粋したものを表１に示す。

このような新規抗菌薬の開発を優先すべき病原微生物のリスト（Priority Pathogens List）はWHO[25]や米国疾病管理センター（CDC）[26]から

表１　AMR創薬研究で標的とする病原菌リスト（2021年版）

病原菌	AMED感染症創薬産学官連絡会	病原菌	AMED感染症創薬産学官連絡会
多剤耐性アシネトバクター（MDRA）	Priority1	クロストリディオイデス・ディフィシル（*C. difficile*）	Priority2
多剤耐性緑膿菌（MDRP）	Priority1	バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）	Priority2
腸内細菌目細菌Carbapenem-R（CRE）	Priority1	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）	Priority2
腸内細菌目細菌Ceph-R（ESBL＋）（ESBL）	Priority1	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）	Priority2
薬剤耐性淋菌	Priority1	ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）	Priority2
結核（多剤耐性結核菌・超多剤耐性結核菌）（MDRTB・XDRTB）	Priority1	薬剤耐性マイコプラズマ・ジェニタリウム	Priority2
非結核性抗酸菌（NTM）	Priority1	薬剤耐性カンジダ	Priority2
カンジダ・アウリス	Priority1	アゾール耐性アスペルギルス・フミガタス	Priority2

出所：AMR創薬研究で標的とする病原菌リスト（2021年版）からPriority1とPriority2を抜粋して作表した。

22）U.S. Food and Drug Administration. Novel Drug Approvals for 2021：https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021
23）European Medicines Agency. Medicines：https://www.ema.europa.eu/en/medicines
24）AMED感染症創薬産学官連絡会．AMR創薬研究で標的とする病原菌リスト（2021年版）：https://id3catalyst.jp/apid/list.html

も発出されているが、AMEDリストは作成にあたり、より日本の臨床現場での課題を考慮した内容となっている。また、AMED リストでは、Priority1がより AMR 薬の創薬研究の開発優先順位が高いと考えられた病原菌であり、複数の Priority に該当する病原菌に抗菌スペクトルを有する抗菌薬は上位の Priority に分類した。国内未承認品が有すると推定した抗菌スペクトルは海外の承認情報等によって判断したため、今後承認を取得する適応菌種とは異なる可能性があることを留意されたい。

3-2. 調査２の結果

結果を表２と表３に示す。FDA、EMA、PMDAのウェブサイトを追加で検索した結果、先行研究と同様に18品を調査の対象とした。

18品のうち、2021年12月現在日本で承認済みのものは６品であり、２品は現在日本で開発中であった。日本で開発履歴は確認されたものの開発中断もしくは開発中止されたものは４品、日本で開発履歴が確認されなかったものは６品であった。開発中断もしくは開発中止された４品の中断もしくは中止の理由は公開情報からは確認することができなかった。日本で承認済みの６品と開発中の２品を除く日本で未開発の10品のうち、Priority1と２に該当していたものはそれぞれ４品と５品の計９品であった。

４．調査３（日本と欧米における新規抗菌薬の開発状況）

4-1. 調査３の方法

国内外で現在開発中の抗菌薬を次の３つのリストまたはウェブサイトを用いて特定した。１）Antibiotics Currently in Global Clinical Development[27]（全身に作用する低分子化合物でこれまでに承認されていない成分を少なくとも１つ含み、重症な感染症に対して用いられる可能性がある抗微生物薬のリスト）、２）Nontraditional Products for Bacterial Infections in Clinical Development[28]（全身に作用する低分子化合物以外のモダリティ（抗体や核酸医薬品等）でこれまでに承認されていない成分を少なくとも１つ含む重症な感染症に対して用いられる可能性がある抗微生物作用を有する開発品のリスト）、３）明日の新薬[21]。

明日の新薬の検索定義は NME で薬効分類番号61（抗生物質製剤）と62（化学療法剤）に該当するものとし、細菌感染症に対する全身に作用するものを調査の対象とするため、薬効分類番号617（主としてカビに作用するもの）と625（抗ウイルス剤）に該当するものおよび外用薬は対象から除外した。なお、明日の新薬を用いた検索は2021年12月に実施したため、当調査に含まれる情報は2021年12月時点で当該ウェブサイトに掲載されていた内容であることを留意されたい。

そして、３つのリストを統合した後に次に該当するものは除外した。１）統合した際に重複していたもの、２）調査２で結果を示した「海外で承認された新規抗菌薬の日本における開発状況」に含まれていたものおよび含まれてはいなかったがすでに日本で承認済みのもの、３）主として真菌やウイルスに作用するもの、４）日米欧のいずれかで開発されていないもの。

さらに、開発品それぞれの開発状況および抗菌スペクトルを調査した。調査２と同様の方法で分別したが、調査３は開発中のものが対象であるため、「該当しない」に「不明」を加えた「該当しな

25）WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Prioritization of Pathogens to Guide Discovery, Research and Development of New Antibiotics for Drug Resistant Bacterial Infections, Including Tuberculosis. 2017.
26）CDC, ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States. 2019.
27）The Pew Charitable Trusts. Antibiotics Currently in Global clinical Development. March 2021 : https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development
28）The Pew Charitable Trusts. Nontraditional Products for Bacterial Infections in Clinical Development. March 2021 : https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2017/nontraditional-products-for-bacterial-infections-in-clinical-development

表２ 海外で承認された新規抗菌薬の日本における開発状況 １

一般名	AMED リストのPriority	抗菌スペクトルを有する病原菌 *	米国（承認日／開発状況）	EU（承認日／開発状況）	日本（承認日／開発状況）
Cefiderocol	Priority 1	CRE，MDRA，MDRP，ESBL	2019/11/14	2020/4/23	開発中（申請準備中）
Imipenem/cilastatin/relebactam		CRE**	2019/7/16	2020/2/13	2021/6/23
Omadacycline		NTM，MRSA，VRE	2018/10/2	開発中（第３相）	未開発
Eravacycline		CRE，ESBL	2018/8/27	2018/9/20	未開発
Plazomicin		CRE，ESBL	2018/6/25	開発中止・中断	未開発
Meropenem/vaborbactam		CRE**，ESBL	2017/8/29	2018/11/20	未開発
Avibactam/ceftazidime		CRE**，ESBL	2015/2/25	2016/6/23	開発中（第３相）
Ceftolozane/tazobactam		ESBL	2014/12/19	2015/9/18	2019/1/8
Lascufloxacin	Priority 2	PRSP	未開発	未開発	2019/9/20
Lefamulin		MRSA，VRE，PRSP	2019/8/19	2020/7/27	未開発
Delafloxacin		MRSA	2017/6/19	2019/12/16	開発中止・中断
Bezlotoxumab		*C. difficile*	2016/10/21	2017/1/18	2017/9/27
Oritavancin		MRSA，VRE，PRSP	2014/8/6	2015/3/19	開発中止・中断
Tedizolid		MRSA，VRE，PRSP	2014/6/20	2015/3/23	2018/3/23
Dalbavancin		MRSA	2014/5/23	2015/2/19	開発中止・中断
Fidaxomicin		*C. difficile*	2011/5/27	2011/12/5	2018/7/2
Ceftaroline		MRSA，PRSP	2010/10/29	2012/8/23	開発中止・中断
Sarecycline	該当しない	-	2018/10/1	未開発	未開発

* AMED リストに記載されている病原菌のみを対象とした。病原菌名については表１を参照されたい。
** メタロ β-ラクタマーゼ産生菌をのぞく。
出所：3-1の項で示した６つの引用から得られた情報をもとに著者が作成した。

表３　海外で承認された新規抗菌薬の日本における開発状況 ２

	合計	Priority1	Priority2	該当しない
日本で承認済み	6	2	4	0
日本で開発中	2	2	0	0
日本で開発履歴はあるが開発中止・開発中断	4	0	4	0
日本で開発履歴無し	6	4	1	1
合計	18	8	9	1

出所：3-1の項で示した６つの引用から得られた情報をもとに著者が作成した。

い／不明」という分類を作成した。なお、開発品が有すると判断した抗菌スペクトルは開発段階で得られる情報（基礎研究の結果を含む）で判断したため、今後承認を取得する適応菌種とは異なる可能性があることを留意されたい。

4-2. 調査３の結果

結果を表４に示す。方法に従い60の開発品を特定した。60の開発品のうち51品が日本での開発履歴が認められなかった。すでに開発中止等（開発中断／開発中止／承認取り下げ／５年以上開発情報の更新がない）に該当した２品をのぞく日本で開発履歴が認められた７品のうち、日本で申請中のものが１品（Solithromycin）特定されたが、2019年４月に日本で承認申請をした後の公開情報のステータスは更新されておらず、現在の状況は不明であった。なお、当品は欧米では申請後に中止や中断がされていた。また、同７品のうち日本で第１相試験を実施中のものが２品（Gepotidacin、Nacubactam）特定され、前者は米国において第３相試験を実施中であったが、後者は米国での開発は中止されていた。

60品のうち、欧米で申請中、第３相試験を実施中のものはそれぞれ２品と11品であった。その13品の日本の開発状況は、未開発、開発中止等、第１相試験実施中がそれぞれ、11品、１品、１品であった。

日本で開発履歴が確認できなかった51品の欧米における開発状況を表５に示す。17品は欧米においても開発中止等に該当した。残りの34品のうち24品は米国もしくは欧州で申請中（１品）、第３相試験実施中（10品）、第２相試験実施中（13品）に該当した。申請中の１品と第３相試験を実施中の10品の抗菌スペクトルを確認したところ、いずれもAMEDリストに該当する可能性があり、内訳はPriority1とPriority2がそれぞれ５品と６品であった。

５．調査結果のまとめと抗菌薬開発に関する課題

本稿では日本の抗菌薬の承認数とその割合の推移およびドラッグ･ラグの状況（調査１）、海外で承認された新規抗菌薬の日本における開発状況（調査２）、日本と欧米の新規抗菌薬の開発状況（調査３）の調査結果を示した。

調査１では、日本の抗菌薬の承認数は経時的に減少しており、承認されたものについても欧米で承認されてから５年以上のラグ（遅延）を有するものが６割以上にのぼることを示した。調査２では、欧米のいずれかで使用可能な新規抗菌薬18品のうち、日本で使用可能な抗菌薬は2021年12月現在で６品のみであることを示した。ドラッグ・ラグには２つの側面があり、１つは他国では承認されているのに日本では承認されていない「未承認薬」、もう１つは日本においても承認されているも

表４　日本と欧米における新規抗菌薬の開発状況

	申請中	第３相	第２相	第１相	前臨床	開発中止等*	未開発	合計
日本	1	0	0	2	4	2	51	60
米国 欧州	2	11	13	9	2	20	3	60

* 開発中止／開発中断／５年以上開発情報の更新がない／承認取り下げ
出所：4-1の項で示した４つのリストやウェブサイトから得られた情報をもとに著者が作成した。

表５　日本で開発履歴が認められなかった51品の欧米における開発状況

	申請中	第３相	第２相	第１相	前臨床	開発中止等 *	合計
米国 欧州	1	10	13	9	1	17	51

* 開発中止／開発中断／５年以上開発情報の更新がない／承認取り下げ
出所：4-1の項で示した４つのリストやウェブサイトから得られた情報をもとに著者が作成した。

のの承認までに要した期間が他国よりも長い「ラグ（遅延）」である[17]。調査１と２の結果から日本における抗菌薬開発ではどちらのラグも存在することを示した。調査３では日米欧のすべてで承認されていない開発中のもの60品のうち、欧米で申請中、第３相試験を実施中のものはそれぞれ２品と11品であるが、日本では申請中が１品、第３相試験を実施中のものは確認できなかったことを示した。

新規抗菌薬の開発が困難な理由についてはこれまでにも多くの議論がなされてきた。新規作用機序を有する抗菌薬の創薬の難しさやAMR感染症症例を臨床試験に組み入れることの難しさなど多くの課題が挙げられており、それぞれの詳細は先行の多くの総説等が詳しいので参照されたい[29、30、31、32]。本稿ではそれらの課題の中でも「抗菌薬の収益性の低さ」に焦点を当てて議論をすすめていきたい。その理由として、日本における抗菌薬の開発が欧米と比べて遅れている原因として重要な点だと考えられるからである。

通常抗菌薬、特に広域な抗菌スペクトルを有するものやAMRに効果が期待できるものは他の疾患領域の医薬品と比較してもより厳格な適正使用の推進が必要とされる。その理由の一つとして、抗菌薬の不適切な使用はAMRの増加を促す要因の一つとして知られていることが挙げられる[33]。このようなAMRが発生・増加するメカニズムを踏まえると、AMR対策はAntimicrobial Stewardship（AS）という抗菌薬適正使用支援の概念[34]を取り入れ、当該抗菌薬の投与対象患者や使用量・使用期間を適正に管理しつつ最大限の治療効果をもたらすことが肝要となる。つまり、製薬企業が広域スペクトルを有する新規抗菌薬の研究開発に成功したとしても、AMRに効果が期待できる抗菌薬はAMR感染症のためにリザーブしておくことが必要となり「使用量あるいは販売量」に応じた収益を期待しにくい状況にある[35]。

抗菌薬の開発・販売を事業として成立させるためにはピーク時の全世界における年間販売額として19億USドルが必要であるという推定が2021年に報告された[35]。ただ、2000年以降に発売された抗菌薬のうちピーク時の世界の販売額が10億USドルを超えたのは、Zyvox（2015年の販売額が13億5300万USドル；2000年４月発売[35]）、Cubicin（2016年の販売額が13億1200万USドル：2003年11月発売[35]）の２品のみであることからも19億USドルのピーク時の販売額を達成することは容易ではないことがわかる。

調査３で特定した60の開発品のうち51品（85%、欧米ですでに開発が中止もしくは中断されている20品を含む）が日本における開発履歴を確認することができず、この51品の開発企業を確認したところ、その大部分が日本で直接事業を展開していない、いわゆる「メガ・ファーマ」ではないバイオベンチャーもしくはそれに準ずる企業によって開発がすすめられていた。この点は過去の国内未承認薬に関する分析においても指摘しているが[17]、このような開発品を海外の開発企業が直接日本で開発を開始する、または日本で事業展開する企業が日本に導入し開発を開始するためには、日本における抗菌薬事業の予見性を高める仕組みが求められる。

抗菌薬事業の予見性を高める経済支援の仕組みとしては、承認を取得するまでの「プッシュ型イ

29）舘田一博．Ⅲ．抗菌薬の諸問題．１．抗菌薬開発停滞の打破へ向けて．日本内科学会雑誌．2013; 102.
30）松本哲哉．教育講演．９．新規抗菌薬の開発．日本内科学会雑誌．2014; 103.
31）八木澤守正．AMR対策における抗菌薬の現状と今後．医療関連感染．2019; 12.
32）平井敬二．日本発の抗菌薬開発の歴史と今後の展望について．日本化学療法学会雑誌．2020; 68.
33）Altarac D, Gutch M, Mueller J, et al. Challenges and opportunities in the discovery, development, and commercialization of pathogen-targeted antibiotics. Drug Discov Today. 2021; 26: 2084-89.
34）Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America, Clinical Infectious Diseases, Volume 62, Issue 10, 15 May 2016.
35）Outterson K. Estimating The Appropriate Size Of Global Pull Incentives For Antibacterial Medicines. Health Affairs. 2021; 40: 1758-65.

ンセンティブ」と承認取得後に支援する「プル型インセンティブ」が代表的なものである[35]。海外にはプッシュ型インセンティブに必要な資金を集め、抗菌薬の研究開発を促進するための活動に従事している多くの組織があり、主に大学研究機関やバイオベンチャーの抗菌薬研究および開発の支援が行われている。プッシュ型インセンティブの活動は日本よりも海外の方が活発であり、このことが日本と欧米の抗菌薬の開発数の差に少なからず影響を与えている可能性は考えられる。ただ、2020年７月には日本の製薬企業を含む20社以上の大手製薬企業によって「AMR アクションファンド」[36] が設立され、その設立目的は2030年までに２～４品の新規抗菌薬を製品化し患者さんに届けることである。当ファンドは国際製薬団体連合会（IFPMA）のイニシアチブであり、日本製薬工業協会は IFPMA 加盟団体として当ファンドの設立に寄与している。今後日本の製薬企業やバイオベンチャーも当ファンドを利用し、日本における抗菌薬の研究開発を推進することが期待される。

一方、プル型インセンティブの金額の規模についてはアジア・アフリカ医療イノベーションコンソーシアムの AMR 部会が取りまとめた提言[37] において言及されている。販売額による収益と切り離した定額を継続的に支払う制度である定期定額購買制度（Subscription Model；SM）」では、日本国内分として必要な金額は１品あたり年間20～80億円程度であると提言されており、支払い期間は上市後10年間継続することを想定している。また、別の方法として製造販売承認取得報償付与指定制度（Market Entry Reward；MER）がある。この制度では、製薬企業は抗菌薬の販売量に応じた収益を得られるが、それとは別に抗菌薬の研究開発の投資に対して一定の金額が保証される仕組みであり、その規模は１品あたり100億～300億円が必要だと提言されている。当金額はいずれも日本国内分として推計されたものであり、世界全体としては、SM で31～42億 US ドル（10年間の合計）、MER で16～22億 US ドル（１回払い）が必要であると前述の論文[35] では報告されている。また、米国や英国ではそれぞれプル型インセンティブを含む抗菌薬開発を支援する法案の提出[38、39] もしくは試行的な導入[40] が開始されており、自国においてプル型インセンティブとして必要な金額に関する議論が政府も参画しすでに開始されている。米国と英国の取り組み状況を表６に示す。

今後日本で開発される抗菌薬数を本稿の調査結果から推定することは困難であるが､少なくとも、調査２で示した欧米ですでに承認されていながら日本では開発されておらずかつ AMED リストの Priority1に該当する「４品」および調査３で示した欧米で申請中／第３相試験を実施中であるにもかかわらず、日本では未開発かつ AMED リストのPriority1に該当する可能性がある「５品」の計「９品」は、公衆衛生や安全保障の観点から日本で開発を開始することが急務であると考えられる。９品の詳細を表７に示す。さらに、AMEDリストには「AMR の領域は常にブレークスルーが求められるので、新たな視点からのアプローチは Priority に関係なく支援していくことも AMR 研究にとって必要と考える」と付記されていることからも、Priority が高い病原菌に作用する抗菌薬に対する支援はもちろんのこと、従来にはない作用機序を有するなど革新的な抗菌薬に対する開発支援は Priority に関わらず求められる。

なお、本稿で示した調査結果には次のリミテー

36）AMR アクションファンド . ウェブサイト：https://www.amractionfund.com/ja/
37）AMIC、AMR 部会 . 感染症による健康危機対応としての AMR 対策、抗菌薬市場におけるプル型インセンティブ制度の導入に関する政府向け提言書 . 2021年３月24日：https://www.amralliancejapan.org/2021/03/news1539/
38）H.R.4100 - 116th Congress: DISARM Act of 2019：https://www.congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/4100/text
39）S.4760 - 116th Congress: The PASTEUR Act. 2020 ： https://www.congress.gov/bill/116th-congress/senate-bill/4760/text?r=2&s=1.
40）National Institute for Health Care Excellence and National Health Service. Antimicrobial Resistance: Developing and testing innovative models for the evaluation and purchase of antimicrobials：https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Life-sciences/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials/AMR-Evaluation-Payment-Model-Webinar.pptx.

表６　米国と英国の取り組み状況

国	名称（法案／制度）	内容	状況
米国	DISARM Act（The Developing an Innovative Strategy for Antimicrobial Resistant Microorganisms）	メディケアから医療機関に対して、抗菌薬を使用した際の支払い金額を増やす。これにより、革新的な抗菌薬に対する需要が高まり、製薬企業は抗菌薬の研究開発に積極的に投資することができる。	2019年に連邦議会に法案提出
米国	PASTEUR Act（Pioneering Antimicrobial Subscriptions to End Up Surging Resistance）	抗菌薬の開発数の鈍化によって、患者が新規抗菌薬による治療が受けづらい状況を改善するために、政府が製薬企業に利用料を一定期間支払う（サブスクリプション方式）。規制当局は新規抗菌薬の開発を促進することができ、同時に製薬企業は大量の抗菌薬を販売しなくとも開発コストを適切に回収することができるようになる。	2020年に連邦議会に法案提出
英国	Subscription-based payment model	当制度に該当する抗菌薬は臨床、供給、費用等の観点から評価し、決定される。報酬額は製造販売業者と政府が個別に協議する。さらに、英国国立医療技術評価機構（NICE）が医療技術評価（HTA）を実施し、その評価結果も報酬額の決定にあたって加味される。	2021年12月現在、パイロットケースとして２製品の評価が進行中

表７　欧米で承認済み／申請済み／第３相試験実施中かつ日本未開発品の中で AMED リストの Priority1 に該当する可能性がある９品

一般名	抗菌スペクトルを有する病原菌 *	米国（承認日／開発状況）	EU（承認日／開発状況）
Omadacycline	NTM，MRSA，VRE	2018/10/2	開発中（第３相）
Eravacycline	CRE，ESBL	2018/8/27	2018/9/20
Plazomicin	CRE，ESBL	2018/6/25	開発中止・中断
Meropenem/vaborbactam	CRE**，ESBL	2017/8/29	2018/11/20
Cefepime/taniborbactam***	CRE，ESBL，MDRP	開発中（第３相）	未開発
Cefepime/enmetazobactam***	CRE，ESBL	開発中（第３相）	開発中（第３相）
Sulbactam/durlobactam***	CRE，MDRA	開発中（第３相）	開発中（第３相）
Cefepime/zidebactam***	CRE，MDRP，ESBL	開発中（第３相）	未開発
Zoliflodacin***	薬剤耐性淋菌，MRSA	開発中（第３相）	未開発

* AMED リストに記載されている病原菌のみを対象とした。病原菌名については表１を参照されたい。
** メタロ β-ラクタマーゼ産生菌をのぞく。
*** 抗菌スペクトルは開発中（現時点で未承認）の情報から推定した。
出所：3-1と4-1の項で示した６つの引用から得られた情報をもとに著者が作成した。

ションが含まれる。１点目として、国内外の開発情報は、公開情報そして公開情報を引用している明日の新薬を用いて調査したが、企業が公には情報を公開していない開発情報や開発品がある可能性がある。その結果として調査３において、前臨床試験や第１相試験を実施中のものよりも第２相試験や第３相試験を実施中のものが多くカウントされている。２点目として、本稿では日米欧における抗菌薬の開発状況を調査することが目的であるため、中国、インド、オーストラリア等でのみ承認されていたものおよび開発中であるものは調査の対象から除外した。３点目として、開発品がAMR治療薬やAMEDリストに該当するかどうかは開発段階の情報（基礎研究の結果を含む）で推定しており、仮に日本でそれらが開発され承認された際には適応症や適応菌種が異なる可能性がある。

６．おわりに

AMR 感染症治療薬の開発は特に日本にとって喫緊の課題であり、抗菌薬の開発を喚起するための経済的なインセンティブの必要性に対する認識は日本でも広がりつつある。経済的なインセンティブには財源が必要となるが、その金額を感染症がもたらす経済的なインパクトや損害と比較した場合、前者の方が少額であることは明らかであり、事前に投資をして対策を講じることの重要性をCOVID-19によって我々は深く認識させられた。AMR 感染症治療薬を含む抗菌薬開発にかかる費用や経済的なインセンティブに必要な財源は「コストではなく国の安全保障に関わる投資」として考える視点が求められる。一方で、AMR の中でも治療薬の開発を優先すべき病原菌は各国間で若干の差異があることから、日本も自国に合わせた備えをしておく必要がある。

日本においてもこのような経済的インセンティブ制度が導入されることで新規抗菌薬の研究開発・上市が促進され、サイレントパンデミックと呼ばれる AMR に対する備えが進むことを期待する。

７．謝辞

本稿の執筆にあたり、日本製薬工業協会国際委員会の有吉 祐亮氏と山野 佳則氏から助言を頂戴した。ご協力に深謝いたします。

（2022年３月７日追記：調査２の結果を修正した。）