

抗微生物薬耐性－地球規模の脅威に 対する地球規模の対応

欧州・英国特許弁理士 Eleanor Maciver^{*}



要約

抗微生物薬耐性とは、微生物がこれまで治療に使用されていた薬物の効果に抵抗する能力のことをいう。このような耐性を有する微生物の数の増加とそれらに起因する死亡者数の増加により、世界中の多くの政府、企業、慈善団体がこれらのいわゆる「スーパーバグ」によってもたらされる脅威に対処するための行動を起こしている。本稿では、抗微生物薬耐性感染に取り組むための最近の動向・情勢、この分野のイノベーターが直面する課題等について説明する。

目次

1. はじめに
2. 地球規模の脅威
3. 地球規模の対応
 - (1) AMR の経済的問題
 - (2) AMR の経済面への取組み
4. 微生物
5. 新しい技術
 - (1) 新しい抗微生物薬
 - (2) ファージ療法
 - (3) 標的型転写
6. まとめ

1. はじめに

抗微生物薬、特に抗生物質の発見および開発は、20世紀の最も偉大な医学的業績の一つと認識されている。アレクサンダー・フレミング卿が1928年に抗生物質ペニシリンを発見して以来、抗微生物薬は、何百万人も命を救うために用いられてきた。

抗微生物薬は、生命にかかわる感染症を直接治療するだけでなく、免疫応答の低下した患者の日和見感染に取り組むことによって現代の多くの臨床手順（手術、臓器移植および癌治療など）において極めて重要な役割を担っている。

1950年代から1970年代の抗生物質発見の「黄金時代」以来、新しい種類の抗生物質は発見されていない。1970年代以来開発された新薬は、大部分が既知分子の誘導体であり、元々の抗生物質と同じ耐性の問題を抱えることが多い。

抗微生物薬耐性とは、治療するために前に用いられた薬の作用に抵抗する微生物の能力を指す。言い換えると、感染は抗生物質のような薬を無視することを『学び』、いわゆる『スーパーバグ』になる。

耐性が出現する頻度は加速していると考えられる。医療の専門家たちは、抗生物質が有効性を失えば我々が知っている医療の終わりを告げると警告している。我々が現在当然と思っている普通の医療行為が、再び信じられないほど『リスク』になる。

2. 地球規模の脅威

Review on Antimicrobial Resistanceが行った調査では、抗微生物薬耐性（antimicrobial resistance (AMR)）が地球規模で年間70万人の死亡の原因であると推定した⁽¹⁾。全世界の死亡者の数は、このままの耐性出現率で行くと2050年までに年間一千万人に上り得ると予測される。日本では、東京の国立国際医療研究センター病院による2017年の調査が、日本における8千人以上の死亡はわずか二種類の細菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）およびフルオロキノロン耐性サルモネラ菌のAMRの結果であると推定した⁽²⁾。

世界保健機構（WHO）は、抗微生物薬耐性を「今日の地球規模の保健、食糧安全保障および発展に対する最大の脅威の一つ」と述べている。この意見に、近年「恐るべき抗生物質後の終末」について警告したイ

^{*} Mewburn Ellis LLP アソシエイト

ギリスの前首席医務官（デーム）サリー・デビス教授を含む多くの者が同調している。

これらの最近の警告も抗微生物薬耐性スーパーバグの脅威も新しいことではない。実は、抗微生物薬耐性の問題は昔 1980 年代に理解され喧伝された。

今年の始めの新型コロナウイルス covid-19 の発生から、病気の蔓延に取り組むことおよび病気を治療することは地球規模の問題であり、地球規模の対応を必要とすることが明らかである。この対応は地方住民や全体としての国々の特定のニーズに合わせて調整する必要があるが、確かな情報に基づく首尾一貫した地球規模の対応が必要である。

3. 地球規模の対応

2015 年 5 月、WHO は抗微生物薬耐性に取り組むことを目的として地球規模の 5 項目の行動計画を提示した⁽³⁾。これら項目のうち 4 つは情報の共有および収集、感染率の低下ならびに収集した情報による抗微生物薬の使用の最適化に広く関する。実質的にこれら 4 項目は病気の蔓延に取り組もうとしている。

第 5 項目は、診断薬およびワクチンなど微生物感染症に向けた新しい抗微生物薬および他の医療行為の開発のための、経済計画を作成し投資を増加することである。AMR への取組の経済面について以下にさらに述べるが、これは最近 WHO が問題ありと特定した分野である。

(1) AMR の経済的問題

新しい抗微生物薬の創製についての経済的な現実、他の医療の開発に共通して適用される経済モデルとは根本的に異なる。

他の医療は、典型的に、それ以前には満たされなかった需要を満たすか、または病態のための既存の治療に進歩を提供する。そういうものとして、ひとたび承認されればこれらの治療を患者集団に広く処方し、開発のコストを埋め合わせる収益を生むことができる。

抗微生物薬については、ほとんど逆の状況が当てはまる。薬剤耐性微生物を処置することができる新しい抗微生物薬が承認される場合、新しい抗微生物薬は、最後の防衛線としてのみ（すなわち他のすべての処置が失敗したとき）投与するべきである。新しい抗微生物薬のこのように限定的に処方することは、微生物が

適応して耐性を発現する可能性を非常に限定することにつながる。この処置戦略は、他の医療では開発の費用を相殺する収益創出が、新しい抗微生物薬では同じレベルで生じないことを意味する。

WHO は、これを新しい抗微生物治療の研究開発を妨げる重要な問題と特定している。

(2) AMR の経済面への取組み

WHO が特定した一つの問題は、研究の費用が主に民間セクターの会社によって支払われていることであった。このことが、低い投資収益率に起因してこの分野の研究を縮小させ、続いて、新しい抗微生物物質への薬剤パイプラインを相対的に小さくする。

WHO は、自らの優先 AMR に対する新しい治療のパイプラインに関する報告を 2019 年末に公開した⁽⁴⁾。2019 年 9 月 1 日時点で WHO 優先病原体（以下で考察）である結核および *Clostridioides difficile* を標的とする臨床パイプライン（第 1～3 相）に 50 種類の抗生物質および併用法（新しい治療実体との）ならびに 10 種類の生物製剤がある。比較として 2014 年には 800 種類前後の新しい癌治療薬が臨床試験されていたと報告されている⁽⁵⁾。

初期段階研究への資金提供のこの問題に対処するために、複数の政府（間）組織、非営利組織および大学主導組織が発足した。

例えば、分子細菌学および感染症のための MRC センター（MRC center for Molecular Bacteriology and Infection (CMBI)）は、メディカル・リサーチ・カウンシルが資金提供する、インペリアル・カレッジ・ロンドンにおける研究組織である⁽⁵⁾。日本では、日本政府が自らの AMR に対する行動計画を実体化するために、AMR 臨床リファレンスセンター（AMRCRC）を設立した⁽⁶⁾。AMRCRC の目標は、大規模な公衆啓蒙およびデータ収集ならびに研究開発および国際協力を含む。

別の多国籍組織の例は、2016 年に発足し、ボストン大学が主導する「Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator」の頭字語から名付けられた Carb-X である⁽⁷⁾。Carb-X の目標は、第 1 相臨床試験までの新しい抗微生物物質の開発を容易にし、加速するために、製品開発者にビジネス、科学および技術専門知識を提供することである。Carb-X への資金は、米国、ドイツおよび英国の政府、

ウェルカム・トラストやビル・アンド・メリンダ・ゲイツ財団などの慈善団体によって提供される。これは、AMRに取り組むためにある支援およびAMRに取り組むために必要とされる支援の範囲の一例である。

新しい抗微生物薬の開発が経済面で十分に折り合うには、収益創出の問題に対処することも重要である。もちろん、イノベーターにとって、自らの開発費用を回収するという点で、これらの新たな開発された治療法、ワクチンおよび診断薬試験方法の特許保護が極めて貴重である。しかし、特許だけでは十分でない。

朗報は、政府もこの分野に踏み出しつつあることである。例えば英国においては、用いられた薬の量ではなくその薬を利用可能にすることに對して実質的に支払う新しい資金提供モデルが2019年に導入された⁽⁸⁾。これは、新しい抗微生物薬に、それら薬剤の低い使用量にもかかわらず収益を創出することを目的としている。

4. 微生物

抗微生物薬耐性という用語は、耐性を獲得するあらゆる微生物に適用される。しかし、ほとんどの既知の処置に対して耐性があり、真の脅威をもたらすいくつかの重要な微生物がある。WHOは、これらの最も問題となる微生物に取り組む研究努力を導く目的で、優先病原体のリストを公開した⁽⁹⁾。それらは、例えば耐性レベルに応じて3つのカテゴリーに分類される。

優先度1：重大

- ・アシネトバクター・バウマンニ、カルバペネム耐性
- ・緑膿菌、カルバペネム耐性
- ・腸内細菌科、カルバペネム耐性、ESBL産生

優先度2：高

- ・エンテロコッカス・フェシウム、バンコマイシン耐性
- ・黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性、バンコマイシン中間耐性および耐性
- ・ヘリコバクター・ピロリ、クラリスロマイシン耐性
- ・カンピロバクター属菌、フルオロキノロン耐性
- ・サルモネラ菌、フルオロキノロン耐性

- ・淋菌、セファロスポリン耐性、フルオロキノロン耐性

優先度3：中

- ・肺炎連鎖球菌、ペニシリン非感受性
- ・インフルエンザ菌、アンピシリン耐性
- ・シゲラ属菌、フルオロキノロン耐性

WHOが抗微生物薬耐性を標的とする他の病原体は、結核およびC. difficileである。

抗微生物薬耐性と最も普通に関連する6種類の細菌病原体は、エンテロコッカス・フェシウム (Enterococcus faecium)、黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus)、肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) (腸内細菌科 (Enterobacteriaceae))、アシネトバクター・バウマンニ (Acinetobacter baumannii)、緑膿菌 (Pseudomonas aeruginosa) およびエンテロバクター属菌 (Enterobacter spp.) である。これら6種類は、名称の頭字語と進化的に発現する機序によって普通に用いられる抗生物質の作用を免れる能力とに因んで、多くの場合にESKAPEと呼ばれる。

5. 新しい技術

それでは、パイプラインの中にあり、これらの優先病原体、特に、扱いにくいESKAPE病原体を処置する抗微生物薬を作り出すことを目的とする新しい技術は何か？

以下は、置き換え抗微生物物質またはまったく新しい治療プロトコルとして有望なものほんの一例である。

(1) 新しい抗微生物薬

既存の抗生物質の資源は、往時には非常に有効であり、無数の生命を救った。新しい技術の一部は、微生物が現在防御することができない新しい種類の抗生物質を設計することによって、この類の成功を繰り返そうとしている。

ノースイースタン大学の研究者らによって現在開発されているそのような新しい種類の一つは、自然を観察し、特に昆虫病原性線虫からインスピレーションを得た⁽¹⁰⁾。研究者らは、線虫が放出するフォトラブドス菌が薬剤耐性大腸菌、肺炎桿菌および緑膿菌を含む線虫幼虫の体表面のあらゆる有害な細菌を死滅させる

ことを見いだした。

フォトラブドス菌は、ダロバクチンをコードする遺伝子を有する。ダロバクチンは、7個のアミノ酸で形成され、大きな分子（抗生物質としては）である。このことは、ダロバクチンがグラム陰性菌の外膜に浸透できないことを意味する。従って、研究者らは、ダロバクチンの標的が細胞の表面になければならないと推論した。さらなる検討によって標的はグラム陰性菌の外膜中の必須タンパク質であり、新しい抗生物質のための有望な標的であり続ける BamA であることが明らかになった。そのような表面タンパク質に対する探索の成功は、他の必須表面標的の検討を促進する。

ダロバクチンまたは関連化合物が臨床において見られるにはしばらくかかるが、重要な点として、ダロバクチンは既知の抗生物質に耐性の菌株に対して有効であることを証明した。

他の例としては、日本の製薬会社塩野義製薬（以下、「S社」）のように、現在米国で承認されている同社の新抗生物質セフィデロコルを設計するとき、作用モードをイメージし直した⁽¹¹⁾。

セフィデロコルは、緑膿菌（普通、肺炎と関連する）を含む薬剤耐性グラム陰性菌の処置のための新規なセファロスポリン系抗生物質である。新しい種類の抗生物質の一員ではない（セファロスポリンは20世紀中頃から存在している）が、その新しい作用モードは大きなニュースであった。

セフィデロコルは、細菌を『だます』ことによって自身を中に運び込ませる。この分子の主な活性部位はシデロホアに結合している。シデロホアは細菌によって分泌され、鉄を探し出し、結合し、一緒に帰還することから、細菌の生存に不可欠である。

セフィデロコルの場合、シデロホアが細菌によって認識され、ゲートが開き、抗菌薬がまっすぐ中に入ることを可能にする。従って、抗菌薬は細菌の自然防御を避け、薬は「トロイの木馬」抗生物質として歓呼を受けた。

S社は、抗微生物薬耐性の問題に取り組む明らかな攻めの姿勢を見せ、AMR微生物の処置を困難にする機序への初期段階の研究を支援するために2018年にインペリアル・カレッジ・ロンドンにおいてCMBIと提携した⁽¹²⁾。S社は、AMRの処置における同社の研究を進めるために2018年にCarb-Xに加わった最初の日本企業でもあった⁽¹³⁾。

（2） ファージ療法

新しい種類の抗生物質と並んで、微生物感染症を治療する方法についての全く新しい考え方が勢いを増している。

バクテリオファージ、略してファージは、細菌を攻撃するために自然に進化したウイルスである。ファージ療法は、化学抗生物質より歴史の古い考え方であり、現在再注目を集めている。

簡単に言うと、ファージ療法は、細菌だけを標的とし宿主を標的としないように選択されたバクテリオファージウイルスを用いて細菌性感染症に感染させることを含む。

ファージ療法の早期の採用を妨げた問題の一部は最新技術、例えば全ゲノム配列決定および自動化高スループットスクリーニングによって克服された。製薬会社も、ファージに改めて関心を寄せている。

ファージ療法は、数回の投与しか必要としないこと、併用療法および細菌と適応するファージの能力を含む多くの利点がある。しかし、ファージ療法にも、すべての治療と同じく限界がある。各感染症は、最善のファージを選択するためにスクリーニングを行わなければならない、時には成功のチャンスを高めるために複数のファージを一緒に投与する。

米国および英国においては、ぎりぎりの状況で、例えば英国において肺移植後に発生する高耐性細菌性感染を治療するために、最後の手段として用いて成功した複数の例外的なファージ療法の事例が既にある。本稿作成時点で、英国にも日本にも米国にも承認されたファージ療法は皆無であるが、これは変りつつあり、例えば、2019年にFDAは静脈内に投与されるバクテリオファージ療法の最初の米国臨床試験を承認した。

（3） 標的型転写

Carb-Xは、臨床製品（ワクチン、抗微生物薬、診断薬等）の多様なポートフォリオを加速するその目的を満たすために多数の企業と提携している。これらの企業の一つが、特定の細菌の転写プロセスを標的とする「新作用モード」抗生物質を開発しているプロカルタ（Procarta）（以下、「P社」）である⁽¹⁴⁾。

P社の技術は、通常の抗生物質と違う働きをする。その独自の送達機序は、DNAの短い断片を感染性細菌中に挿入し、ストレス応答を引き起こし、次に遮断

する。この一連のできごとが細菌を殺す。P社は、特定の菌株を攻撃するように設計することができる多くの異なる抗生物質を同社が迅速に製造することが可能になる基盤技術を開発した。この技術が市場に届けば、AMR感染症の治療に革命を起こす可能性を秘めている。

6. まとめ

研究開発から後方支援および規制支援に至る AMRの問題に取り組むために、過去何年にも何十年にもわたって膨大な努力が費やされてきた。

しかし、やるべき仕事はまだある。

この仕事のいくつかは、例えば公衆意識を高めるために情報の収集と普及を必要とする。憂慮を表す2000年の研究が理由を明らかにしている。調査した人の3分の2以上は風邪およびインフルエンザなどのウイルス感染症を治療するために抗生物質を用いることができると考えていた。抗微生物薬耐性の上昇を遅らせ、新しい抗微生物薬の開発のための時間を稼ぐため、抗生物質の過剰な処方と誤った使用を大幅に減らすかまたはやめる必要がある。日本の AMRCRC が過去5年にわたりこの分野で膨大な量の研究を行ったが、世界中で意識を高めるためにやるべきことはたくさんある。

2019年末に発表されたパイプライン中の新しい抗微生物薬に関する WHO の報告は、単純にパイプライン中には十分な新しい治療法がないとの結論に達した。AMRによってもたらされる脅威に取り組むためにもっと多くの新しい治療法の研究も不可欠である。

朗報は、世界中の政府、産業界および慈善団体がこの地球規模の危機に取り組む責任を引き受けようとしていることである。政府、個人、慈善団体および研究者の意識の高まりとともに AMR に取り組むための熱意が高まっている。創意ある研究にインセンティブを与え、新たな抗生物質のために収益を提供する改善された資金提供モデルと組み合わせれば、将来に希望が持てる。

(参考文献)

- (1) https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- (2) <https://www.japantimes.co.jp/news/2019/12/05/national/science-health/drug-resistant-bacteria-8000-deaths-related-to-drug-resistant-bacteria-killed-8000-in-japan/#.XntHXIj7QuV>.
- (3) <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>.
- (4) <https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/handle/10665/330420/9789240000193-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- (5) <https://www.isglobal.org/documents/10179/5808947/Informe+Resistencia+Antimicrobiana+EN/a42555c8-f387-4bde-bb1c-f9b13941543e>.
- (4) <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
- (5) <http://www.imperial.ac.uk/mrc-centre-for-molecular-bacteriology-and-infection/about-us/>
- (6) <http://resistancecontrol.info/2019-1/the-one-health-approach-and-public-education-and-awareness-raising-activities-in-japan/>
- (7) <https://carb-x.org/about/overview/>
- (8) <https://www.gov.uk/government/news/development-of-new-antibiotics-encouraged-with-new-pharmaceutical-payment-system>
- (9) <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- (10) <https://news.northeastern.edu/2019/11/20/candorobactin-a-new-antibiotic-found-in-a-tiny-worm-become-our-best-weapon-against-drug-resistant-bacteria/>
- (11) <https://www.shionogi.com/category/cefiderocol/>
- (12) <https://www.imperial.ac.uk/news/185069/partnership-with-japanese-pharma-firm-takes/>
- (13) <https://carb-x.org/carb-x-news/carb-x-funds-shionogi-to-develop-an-antibiotic-to-treat-infections-caused-by-the-life-threatening-cre-superbug/>
- (14) <https://carb-x.org/carb-x-news/carb-x-funds-procarta-biosystems-to-develop-an-oligonucleotide-based-antibiotic-to-combat-life-threatening-gram-negative-pathogens/>

(和訳監修者 武田 恵枝)

(原稿受領 2020.3.27)