

A. 内服用バンコマイシン錠の適正使用のための提言

B. 薬剤耐性菌と日本の抗菌薬研究開発についての現状と
政府の役割についての提言

日本細菌学会

提言書作成専門委員会

- 池 康嘉 日本細菌学会評議員
群馬大学大学院医学系研究科 細菌学 教授
同薬剤耐性菌実験施設 施設長
- 藤本修平 日本細菌学会員
東海大学医学部基礎医学系 生体防御学 教授
- 富田治芳 日本細菌学会員
群馬大学大学院医学系研究科 細菌学 准教授
- 笹川 千尋 日本細菌学会理事(前理事長)
東京大学医科学研究所 細菌感染分野 教授

A. 内服用バンコマイシン錠の適正使用のための提言	
要約	4
I はじめに	4
グリコペプチド系抗菌薬の概要	6
1. グリコペプチド系抗菌薬	6
1) グリコペプチド系抗菌薬の種類	6
2) 使用方法、又は使用生物	6
3) EU と米国のグリコペプチド系抗菌薬の使用	6
(1) EU 各国における使用	6
(2) 米国における使用	7
2. バンコマイシン剤とテイコプラニン剤の化学的有効成分について	7
3. バンコマイシンの細菌に対する効果と適応疾患	7
1) バンコマイシン内服用散剤の使用開始年度と適応疾患名	8
2) バンコマイシン注射用製剤	8
4. バンコマイシン内服薬（散剤）の使用状況	8
バンコマイシンに関する知見	8
1. 吸収、排泄等	9
2. バンコマイシンの作用機序	9
3. バンコマイシン耐性菌	9
1) 腸球菌（enterococci）について	9
2) VRE 耐性機構と耐性型	10
4. バンコマイシン耐性の接合伝達性	11
5. グリコペプチドの交叉耐性	11
バンコマイシンにより選択される薬剤耐性菌	11
1. 各国の VRE の分離	11
2. VRE のバンコマイシンによる選択	12
3. アメリカ合衆国（米国）でのグリコペプチド系抗菌薬バンコマイシンの 使用量と、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の分離率の増加	13
1) 米国の臨床分離 VRE	13
2) 米国とカナダの VRE の臨床分離、保菌に関する報告例	14
4. ヨーロッパ（EU）におけるグリコペプチド使用量と VRE の関係	15
1) グリコペプチド（アボバルシン）の家畜での使用と、家畜と一般健常者の VRE の拡がり	15
2) アボバルシンの家畜での使用禁止と VRE の分離率	16
3) EU における臨床分離 VRE の調査報告	16
5. 家畜でのグリコペプチド系薬剤（アボバルシン）使用による家畜での VRE の	

選択的増加（アポパルシンの各国における家畜での使用と、日本の輸入鶏肉からのVREの分離）	16
6．日本におけるVRE院内感染の実態	17
7．バンコマイシンの不適正使用とVRE感染の拡大に関するその他の報告	18
VREの保菌率の増加によって発生する人のVRE感染症と重篤性	18
1．概要	18
2．VREの院内感染、感染伝播と感染症の特徴	18
3．VRE保菌とVRE感染症	19
まとめ	20
提言	22
市販承認前の取扱い	22
1．バンコマイシン散剤の適正使用とバンコマイシン錠の必要性の調査検証	22
2．病院でのバンコマイシン適正使用のための情報活動の実績の提出	23
3．申請されたバンコマイシン錠のヒトにおける体内動態の臨床試験データ	24
市販承認後の取扱い	24
B．薬剤耐性菌と日本の抗菌薬研究開発についての現状と政府の役割についての提言	
要約	25
抗菌薬の特性	25
抗菌薬発見、研究開発の歴史と現状	26
抗菌薬研究開発の特殊性	27
抗菌薬販売活動の特殊性（抗菌薬適正使用の情報活動）	28
薬剤耐性菌問題と抗菌薬研究開発継続のための国家的危機管理体制の必要性	29
提言	30

A. 内服用バンコマイシン錠の適正使用のための提言

要約

ヒト腸管の VRE の選択的増加と VRE による院内感染の増加は、バンコマイシンの使用量に比例する。VRE による院内感染は医療の安全を脅かし、元来不必要な医療費の増大をもたらす。米国ではバンコマイシン（注射薬、内服薬）の使用量の増加に伴って、病院入院患者の VRE 保菌者と VRE 院内感染が予期せぬ速さで広がったとされている。現在、米国は VRE 院内感染症が世界で最も多い国となっている。我が国は、米国および EU 各国において多く報告されている VRE による院内感染増加の原因とその実態を充分参考にし、その防御対策がとれる唯一の先進国である。他国の辿った負の道を同じく辿るべきではないと考える。そのためには、すでに解っている VRE の病院内感染症の増加につながる可能性がある施策はとるべきでない。特に、バンコマイシンの内服は腸管内 VRE を最も直接選択することは、米国、EU において報告されている。そのため、バンコマイシン内服を容易にするバンコマイシン錠の認可については、慎重であるべきと考える。

はじめに

バンコマイシンはグリコペプチド系抗菌薬で、 β -lactam 剤耐性グラム陽性菌感染症に有効な治療薬である。特に多剤 β -lactam 剤耐性菌であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) 感染症には特効薬的な薬剤である。臨床細菌で問題となるバンコマイシン耐性菌は、最初グラム陽性菌の腸球菌において発見され、バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant enterococci, VRE) またはグリコペプチド耐性腸球菌 (glycopeptide resistant enterococci, GRE) と呼ばれる。腸球菌はヒト、動物の腸管常在菌で典型的な日和見感染菌であるが、VRE の多くは現存する多くの抗菌薬に耐性であるため、重度基礎疾患を持つ易感染者への感染症に有効な治療薬が存在しないことがおこる。これまで臨床で問題となる各種の薬剤耐性菌が各種の抗菌薬の偏った多くの使用

により、選択的に増加し問題となった。これらの耐性菌の増加に関与した抗菌薬の種類を特定することは一般的に困難である。しかし、VRE はグリコペプチド系抗菌薬の使用量の増加により、選択的に増加したことが疫学的に証明されている。バンコマイシン耐性遺伝子は、一般に腸球菌の接合伝達性プラスミド上に存在し、腸球菌間で容易に伝達する。さらに、この耐性遺伝子が MRSA に伝達されたバンコマイシン耐性 MRSA (VRSA) が米国で臨床分離されている。これまで、各種の薬剤耐性菌の臨床での拡がりを制御することは、非常に困難であった。それは薬剤耐性菌の拡がりが多いために、その対策が後手になっていることも一因である。これまでのところ、日本は欧米各国や東アジアの韓国、中国、台湾等と異なり、唯一 VRE の臨床現場への拡散の抑制に成功している国である。

バンコマイシンは主として注射剤として用いられるが、骨髄移植の腸内細菌殺菌、クロストリジウムディフィシル (*Clostridium difficile*) による偽膜性腸炎や、MRSA 腸炎等に対してバンコマイシン散剤が内服製剤として用いられてきた。内服用バンコマイシン錠剤は、日本ではこれまで臨床で使用されていない。バンコマイシン散剤適応疾患の治療薬として、今回バンコマイシン錠剤の製造販売が申請された。内服用バンコマイシン錠剤が使用された場合、その使用方法の容易さからバンコマイシンの使用量の増加が危惧される。内服用バンコマイシン錠剤の使用量の増加はバンコマイシンが直接腸管細菌叢に作用するため、VRE 腸管保菌者の VRE の選択的増加と、他の患者への VRE の伝播が起き、VRE の拡がりが増える。医療で量的に多く用いられるのはバンコマイシン注射剤である。しかしながら VRE の選択的増加には内服、注射剤を含めたバンコマイシンの総使用量が影響する。そして腸管の VRE をより直接的に選択するのは内服剤である。バンコマイシンの使用により選択される VRE の問題を論じる時、注射剤、内服剤を区別する必要はない。本意見書では、これまで報告されてきた VRE 関連の論文を参考とし、その中からいくつかを選び、本意見書の参考論文とした。本意見書ではバンコマイシン使用と VRE の選択的増加の問題、VRE の臨床での問題点等を検証し、バンコマイシン内服錠の適正使用のために、

市販承認前の取扱い、および市販承認後の取扱いについて提言したい。(なお、グリコペプチド系薬剤の一般的性質、バンコマイシン耐性菌、およびプラスミド等については、必要最小限の記載とし、それらの引用文献は割愛した。)

本意見書での VRE は特に記載がない限り、臨床で最も分離頻度が高く、高度のグリコペプチド耐性を示す VanA 型 VRE である。

グリコペプチド系抗菌薬の概要

1. グリコペプチド系抗菌薬

1) グリコペプチド系抗菌薬の種類

- ・ バンコマイシン (vancomycin)
- ・ テイコプラニン (teichoplanin)
- ・ アボパルシン (avoparicin) (家畜用)

の 3 剤が抗菌薬として存在する。

その他に、抗菌薬としては用いられないが

- ・ リストセチン (Ristocetin) <<http://en.wikipedia.org/wiki/Ristocetin>>
- ・ アリジニン (Arizinin)

などがある。

2) 使用方法、又は使用生物

- ・ バンコマイシン、人の感染症治療薬
- ・ テイコプラニン、人の感染症治療薬
- ・ アボパルシン、家畜、特に養鶏において、成長促進の目的で世界の多くの国で用いられた。

3) EU と米国のグリコペプチド系抗菌薬の使用

(1) EU 各国における使用。アボパルシンが家畜の肥育促進の目的で、長年多量に使用さ

れてきた。その長年多量の使用が、家畜、家畜環境、一般健常者から高頻度に VRE が分離されることの原因であり、また、病院の患者等のバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant enterococci (VRE)) の拡散と感染の原因であることが指摘されている。EU におけるアボパルシンの使用禁止は、デンマークは 1995 年、ドイツは 1996 年、その後 EU 全体では 1997 年からである。EU 各国では、病院の医療でのバンコマイシンの使用量は、米国と比較して少ない。そのため、VRE の医療環境での拡がりは米国より少ないとされている (23, 48)。

(2) **米国における使用。** 米国では、1960 年代よりグラム陽性菌による感染症の治療のため医療現場で多量のバンコマイシンが使用されてきた。そのため、VRE の臨床分離頻度が非常に高い。一方、EU と異なり米国ではアボパルシンの家畜への使用歴はなく、家畜や環境、一般の人々から VRE が分離されることはない (23, 48)。

2. バンコマイシン剤とテイコプラニン剤の化学的有効成分について

バンコマイシンは単一化学物質である。テイコプラニンは単一分子の薬剤ではなく複数の類縁化学物質の混合物で、単一の有効物質としては単離精製されていない。

グリコペプチド系抗菌薬の作用機序 (図 1)。耐性機序は 3 剤において同じと考えられているが、それらの実際の科学的データはバンコマイシンによる研究から解明されたものであり、他の 2 剤についての作用機構、耐性機構はバンコマイシンによる研究データから推測されているものである。

3. バンコマイシンの細菌に対する効果と適応疾患

バンコマイシンはほとんど全てのグラム陽性菌に有効である。特に医療においては、ペニシリン、セファロスポリン、セファマイシン、カルバペネムなどの β -lactam 剤耐

性（又は β -lactam 剤多剤耐性）グラム陽性菌による感染症治療薬として、特効薬的位置付けにある。

日本におけるバンコマイシン使用

1) バンコマイシン内服用散剤の使用開始年度と適応疾患名

1981 年 骨髄移植時の消化管内殺菌

1986 年 クロストリジウムディフィシル偽膜性腸炎

1994 年 MRSA 腸炎

2) バンコマイシン注射用製剤

1991 年 MRSA 感染症

申請されたバンコマイシン錠剤の適応疾患は、内服用バンコマイシン散剤と同じ。

4. バンコマイシン内服薬(散剤)の使用状況

これに関しては、塩野義製薬株式会社に情報提供を求めた。内服用バンコマイシン散剤の日本全体の使用量は、使用量が少ないことにより医薬品処方データの解析を行っている情報提供会社の情報にはないために、把握出来ないとのことであった。それに替わるものとして、2007 年 5 月に同社が独自に行ったインターネットによる調査データの提出を受けた。それによると、ベッド数 100 以上の病院で内科系における使用量は 1 施設当たり年間平均 7.8 人、外科系における使用量は 1 施設当たり年間平均 5.5 人である。使用された感染症は、MRSA 腸炎、偽膜性大腸炎（クロストリジウムディフィシル大腸炎）が、内科、外科の合計でほぼ半々である。その他数としては、少ないが骨髄移植時の消化管内殺菌に用いられている。

バンコマイシンに関する知見

当意見書に関連することのみ記載し、詳しいデータは省略する。

1. 吸収、排泄等

塩野義製薬株式会社のインタビューフォームを参考にした。

バンコマイシン内服剤

1) バンコマイシン散剤内服剤では、人健常者、偽膜性大腸炎、MRSA 腸炎患者で投与されたバンコマイシンはほとんどすべて腸管排泄される。

2) バンコマイシン錠のマウスを用いた経口摂取実験で投与されたバンコマイシンは、ほとんどすべて腸管排泄される。

3) バンコマイシン注射剤

注射により人に投与されたバンコマイシンはほとんど全て尿中排泄される。

2. バンコマイシンの作用機序

バンコマイシンの作用は殺菌的であり、細菌の細胞壁合成阻害である。細胞壁のペプチドグリカンの前駆体であるペプチドグリカン単体（ムレイン単体）のペントペプチドの末端の4番目と5番目のペプチジル-D-Ala⁴-D-Ala⁵部位に水素結合することにより、ムレイン単体と架橋酵素の結合を阻害する（図1）。

3. バンコマイシン耐性菌

臨床細菌の獲得耐性によるバンコマイシン耐性菌は、元来腸球菌においてのみ発見されていた。

1) 腸球菌 (enterococci) について

腸球菌 (enterococci) は人、動物の腸管内常在菌で、約 20 種類の菌種が存在する。

臨床分離腸球菌の 80 ~ 90% は *E. faecalis* で、他は主として *E. faecium* である。腸

球菌は多くの抗菌薬に自然耐性で、獲得耐性で各種の抗菌薬に高度耐性となる。VRE

は腸球菌の中でグリコペプチド耐性を獲得した菌である（表1）。

2) VRE 耐性機構と耐性型(図2, 3, 表2)

バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant enterococci, VRE または glycopeptide resistant enterococci, GRE) では、ペプチドグリカンのムレイン単体のペプチジル-D- Ala⁴-D- Ala⁵の5番目の-D- Ala⁵が別の物質に置換されるために、バンコマイシンがムレイン単体の末端に結合できなくなり、耐性となる。

現在までに6種類のVCM耐性遺伝子型が報告されている。これらは獲得耐性VREのVanA, VanB, VanD, VanG, VanE型、自然耐性VREのVanC型である。VanA, VanB, VanD型VREはD- Ala-D- Lac結合酵素(リガーゼ)を生産し、ペプチジル-D- Ala⁴-D- Lac⁵を形成する。VanE, VanG, VanC型はD- Ala-D- Ser結合酵素(リガーゼ)を生産し、ペプチジル-D- Ala⁴-D- Ser⁵を形成する。このうち臨床で問題となるのはD- Ala-D- Lac結合酵素を生産し、高度VCM耐性を示すVanA, VanB, VanD型である。臨床では*E. faecium*のVanA型VREが最も多く分離され、次いでVanB型VREが分離される。VanD型はこれまで全世界で数例の報告のみである。VanC型は*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. flavescens*に特異的な自然耐性であり、一般に臨床問題となることはない。それぞれのVREの遺伝発現機構は基本的に同じである。最も代表的なVanA型VREの耐性遺伝子について記載する。VanA型耐性遺伝子は転移因子トランスポゾンTn1546(10.851kb)中に存在する。このVCM耐性遺伝子は*vanR*, *vanS*, *vanH*, *vanA*, *vanX*, *vanY*, *vanZ*の遺伝子からなるオペロン(複合遺伝子)で、*vanR*, *vanS*は*vanHAX*発現のための調節遺伝子、*vanH*, *vanA*, *vanX*はVCM耐性のための構造遺伝子である。このうち*vanA*が耐性発現に重要なD- Ala-D- Lacリガーゼ遺伝子であり、*vanH*, *vanX*はそれぞれピルビン酸からD- Lacを生産するためのデヒドロゲナーゼ遺伝子、D- Ala⁴-D- Ala⁵を分解するためのD, D-ジペプチダーゼ遺伝子である。

4. バンコマイシン耐性の接合伝達性

臨床上最も重要なバンコマイシン、テイコプラニン高度耐性の VanA 型耐性は、転移遺伝子 Tn1546(10.851kb) 上に存在し、転移する。さらにこの転移遺伝子はグラム陽性菌の接合伝達性プラスミド上に存在するため、菌と菌の接合により VRE でない細菌に耐性遺伝子を伝達させ、VRE を広げる役割をする。

5. グリコペプチドの交叉耐性

VanA 型 VRE はバンコマイシン、テイコプラニン、アボパルシン全てに耐性を示す(表 2)。そのため、これらのどの薬剤の使用によっても VRE は選択される。

バンコマイシンにより選択される薬剤耐性菌

1. 各国の VRE の分離

バンコマイシンの使用または使用量の増加により影響を受け、選択的に増加する細菌はバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin resistant enterococci, VRE) である。VRE (VanA 型) は 1988 年にイギリス (44) とフランス (26) でそれぞれ最初に報告され、その後米国 (39) で 1989 年に報告された。いずれもバンコマイシンが多量に使用された病院で分離されている。以後、欧米を中心に VRE による重症院内感染や、敗血症が報告されている。そして、高度バンコマイシン耐性のほか、ゲンタマイシン、ペニシリン耐性を持つ多剤耐性腸球菌が医療従事者の手、便、あるいは感染患者または保菌患者の便や、病院環境から分離されており、院内感染の原因となっている。

VRE は米国において医療施設に予期せぬ速さで広まったとされている(28)。現在 VRE は欧米先進国のみならず、東アジア、および東南アジアの各国においても VRE の医療施設での感染伝播がおきている(7, 16, 20)。日本は今までのところ、病院での拡がり为例外的に少ない国である。

2.VRE のバンコマイシンによる選択

VRE の多くはバンコマイシンのみならず、ペニシリン、セフェム剤、アミノグリコシド系薬剤に多剤耐性であるために、VRE の選択的増加と感染にはこれらの多くの薬剤の使用が関連している。しかし、VRE の選択的増加に最も影響する薬剤は、バンコマイシンを含むグリコペプチド系抗菌薬とされている(5, 11, 23, 28, 29, 33, 39, 42, 47, 48, 49)。

バンコマイシン投与による VRE の選択的増加と病院内伝播の拡大には、バンコマイシンの注射剤と内服錠両薬剤のいずれがより影響するかについては議論があるが、バンコマイシンの注射剤、内服錠共にその使用量の増加が VRE の選択的に影響する。それは、注射剤は投与されたバンコマイシンのほとんどが未変化体のまま尿路排泄されること、内服剤は投与されたほとんどが吸収されることなく腸管排泄されることから、いずれの場合も生体の VRE が存在する部位を通過するために、その部位で VRE が選択的に増加することが考えられる。しかしながら、VRE 保菌者は VRE が腸管に常在しているため、VRE を選択的に増加させることにおいては、バンコマイシン内服錠がより直接的に影響することが考えられる。以下はこの問題に関連する報告である。

- (1) 図 4 は米国のバンコマイシン注射剤、内服錠の年度毎の使用量である。詳しくは後述するが、内服錠が使用可能となった 1984 年以後、バンコマイシンの使用量は増加している。その後 1990 年代になり、急激に VRE の臨床分離頻度が増加した(23)。
- (2) 米国の 545 ベッドの 3 次医療の大学病院で 1989 年以降のバンコマイシン内服錠の使用を制限した結果、それ以降 1994 年の間に新たな VRE 保菌者と感染症はなかった(27)。
- (3) バンコマイシン内服により、VRE 保菌者の腸管の VRE が選択的に増加することが示されている(40)。オランダの健常者のボランティア 22 人に経口バンコマイシンを投与する実験では、投与前は便にバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)は検出で

きなかったが、投与後 14 人 / 22 人 (64%) の人で多くの VRE が検出された。この結果は、EU では一般健常者が VRE を保菌していることが多いために、すでに腸管内に通常の方法では検出できない数の VRE が存在する時、バンコマイシン投与により選択的に増加することを示している(45)。

3. アメリカ合衆国(米国)でのグリコペプチド系抗菌薬バンコマイシンの使用量と、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の分離率の増加

米国でのバンコマイシン使用量(図4, 5、表3, 4)

バンコマイシンの米国の人への医療での使用は 1975 年から始まり、1980 年までの使用量は約 1,000kg 以下であった。1980 年代に増加が始まり、**バンコマイシン内服カプセル**の使用が可能となった 1984 年は約 2,000kg であったが、1984 年以後、急激に増加し、毎年約 1,000kg ずつ増加し続けていた。さらに、いわゆる**バンコマイシンの後発品**の使用が可能になった 1988 年以降に増加率はさらに高くなり、1996 年には 1984 年の約 5.5 倍になっている。1984 年にバンコマイシン内服カプセルが臨床使用可能になる以前は、内服用バンコマイシン散剤が *Clostridium difficile* 腸炎に対して用いられていたが(25, 30) その使用量はデータとしてはない(使用量が少ないためと考えられる)。しかしながら、1980 年代初めのバンコマイシン総使用量に対する錠剤使用量から推測すると、錠剤使用以前の散剤の内服使用は錠剤使用量よりはるかに少ないと推測される(23, 48)。

1) 米国の臨床分離 VRE

VRE の臨床分離は 1989 年に最初に報告されたが、以後 VRE は米国の医療施設、特に高度先進医療の教育病院(大学病院)で予期せぬ速さで広がったとされている。現在、米国 VRE の臨床分離数は年間 70,000 ~ 80,000 例(36)で臨床分離腸球菌の

約 15%(9)は VRE と推測されている。バンコマイシンの使用量の増加により、VRE の腸管の保菌者において VRE が選択的に増加し、院内感染により伝播されやすくなり、さらに保菌者が増加し、医療行為により VRE 保菌者の自己細菌による VRE 感染症がおきやすくなる。米国の医療施設での入院患者全体の VRE 保菌率調査データは見つけれなかったが、VRE 感染症は保菌者の自己細菌の感染(院内感染による)によることが多く、医療施設での VRE 保菌者数は、VRE の臨床分離数(年間 70,000 ~ 80,000 例)の数倍存在すると推測される。

2) 米国とカナダの VRE の臨床分離、保菌に関する報告例

- (1) 図 6 にはミシガン大学医学部附属病院での 1994 年から 1999 年間の VRE (VanA 型)の年度別臨床分離数を示している。この間、毎年増加し、現在は毎年約 300 ~ 400 例と推測される(43)。
- (2) 米国の 2003 年と 2004 年の病院入院患者の VRE 感染患者数の調査では、血流感染、尿路感染、および術後腹腔感染等でそれぞれ 78,330 人と 85,586 人と推測されている(36)。
- (3) 2006 年の報告では、米国の一つの大学病院の ICU に 30 ヶ月の間に 24 時間、または 24 時間以上入院した患者の VRE 保菌率の調査では、1,872 人の入院患者のうち 309 人(17%)である(41)。
- (4) 全米の透析施設の調査では、VRE 保菌又は感染患者が出現した施設は 1995 年は 12%で、2002 年は 30%に増加した(13)。
- (5) カナダの 19 の医療施設で 2005 年 9 月から 2006 年 6 月の間に臨床分離された 4,180 株の臨床分離細菌の菌種の調査では、4,180 株のうち 255 株は腸球菌で、そのうち 11 株(4.3%)は VRE であった(50)。
- (6) カナダの 80 ベッド以上を持つ救急病院での VRE による院内感染発生数は、1999

年は 116 病院のうち 40 病院 (34.5%) であり、2005 年には 105 病院のうち 64 病院 (61%) に上昇した (51)。

4. ヨーロッパ(EU)におけるグリコペプチド使用量と VRE の関係(図 7)

1) グリコペプチド(アボパルシン)の家畜での使用と、家畜と一般健常者の VRE の拡がり

EU 各国 (フランス、イタリア、ドイツ、イギリス、オランダ) の医療での使用量は米国と比較して少ない。1996 年の 5 ヶ国総使用量は、米国の約 1/4 である。医療での VRE による人への感染の拡がりは米国に比べて少ない (23, 48)。EU 各国の特徴はバンコマイシンと同じグリコペプチド系抗菌薬のアボパルシン (avoparcin) を家畜、特に養鶏における成長促進の目的で多量に使用されたことである。ヨーロッパ全体のアボパルシンの使用量は分からないが、人口 520 万のデンマークにおける 1994 年の医療でのバンコマイシンの総使用量は、約 24kg (人口比で米国の約 1/10) であるが、アボパルシンの家畜への使用量は 24,000kg で、同時期における米国でのバンコマイシンの人への総使用量の約 2 倍である。ヨーロッパでのアボパルシンの家畜への使用量は、VRE の家畜糞便中での選択増加と家畜への拡がり、および家畜食肉の VRE による汚染の拡大をおこした (1, 3, 4, 17, 23, 24, 46, 47, 49)。これらの結果、家畜、食肉を介して VRE が一般の人々に経口的に伝播し、EU 各国の一般の健常者において、VRE の腸管の保菌率が増加したとされている。これらの VRE を保菌している一般健常者が病気で入院した時、VRE の病院内感染源となり、病院の多くの患者に VRE の保菌が拡がり、VRE による院内感染症が多発する可能性がある。しかしながら、現在までのところ EU 各国における病院での VRE 院内感染症は米国に比べて少ない (23, 48)。これは EU 各国において、医療でのバンコマイシンの使用量が少ないために、人腸管の VRE が医療で選択的に増加していないことによると推測される。

2) アボパルシンの家畜での使用禁止と VRE の分離率(図 8)

EU においては、1990 年後半に各国でアボパルシンの家畜への使用が禁止された。各国の家畜、一般健常者の VRE の分離率は、アボパルシン使用前と比較して、使用禁止後には激減している (1, 17, 24, 46)。EU におけるアボパルシンの家畜への使用と家畜からの VRE 分離率の増加は、グリコペプチド薬の (バンコマイシン、およびアボパルシンそれぞれの) 人、および家畜での経口使用により、VRE が腸管で選択的に増加し、人、動物の集団内で伝播、拡散することを証明した大規模な動物実験に相当する。米国においては、VRE は家畜、一般健常者から検出されたという報告はない。これは、米国では家畜でのアボパルシンの使用歴がないことによるとされている。

3) EU における臨床分離 VRE の調査報告(38)

2002 年から 2004 年、EU13 ヶ国の 31 医療施設で分離された 9,332 株の細菌の菌種別調査で、enterococci (腸球菌) は 153 株分離され、そのうち *E. faecalis* (1,147 株)、*E. faecium* (391 株) で、VRE は 6.1% であった。VRE の分離頻度は国により異なり、スイスは 0% で、最も高頻度に分離されたアイルランドでは 21.2% であった。

5. 家畜でのグリコペプチド系薬剤(アボパルシン)使用による家畜での VRE の選択的増加(アボパルシンの各国における家畜での使用と、日本の輸入鶏肉からの VRE の分離)(表 9)

グリコペプチド系薬剤 (アボパルシン) の動物への経口投与により、動物腸管の VRE が選択的に増加し、動物の集団内で拡散することの証拠として、各国でアボパルシンの家畜への使用が禁止される前後の我が国への輸入鶏肉の VRE の汚染の調査がある。それによると、タイ、フランス、ブラジル等のアボパルシン使用歴のある国からの鶏肉は、VRE により高頻度に汚染されているが、アボパルシンの使用歴のない中国、ベトナム、

米国からの輸入鶏肉は VRE の汚染はなかった (21)。

6. 日本における VRE 院内感染の実態(22)

日本においては、1996 年に 81 才の女性の入院患者の尿から初めて多剤耐性 VanA 型 *E. faecium* が分離された(14)(表 5)。日本におけるこれ以後の VRE の分離については、平成 14 年度に VRE 分離の全国規模のアンケート形式の実態調査が行われた(平成 14 年度厚生労働科学研究事業)(表 6, 7, 8)。それによると、回答のあった 1,778 施設のうち 31 施設(26 医療施設、5 検査センター)(1.7%)で分離された。VRE 型は、VanA 型が 14 施設(12 医療施設、2 検査センター)、VanB 型が 15 施設(12 医療施設、3 検査センター)、VanA および VanB 型が分離されたのは 1 医療施設、VanD 型が 1 医療施設からそれぞれ分離された。VRE が分離された全症例数は 128 例である。VanA 型は 71 例(55%)、または VanB 型は 56 例(44%)、VanD 型は 1 例(1%)から分離された。院内感染によると推測される 6 症例以上の多数の分離症例のある施設は 6 施設(5 医療施設、1 検査センター)で、それぞれ症例数は 6、8、9、17、24 および 27 の症例数であった。128 例のうち、多くは保菌者または院内感染(伝播)による腸管保菌者であるが、便以外の検査材料から分離された症例は 54 症例(24%)であった。その多く(31 例、57.4%)は尿から分離され、次いで 13 例(14.1%)において痰または咽頭部から分離され、血液および髄液の分離例がそれぞれ 1 例あった。VRE の多くは各種の薬剤に耐性の多剤耐性であった。回答のあった 31 施設のうち 19 施設から 81 株の菌株の分与があった。分与された 19 施設の中で、9 施設の 18 人から合計 23 株の VanA 型 VRE が分離されていた。この中で 4 施設、5 人の患者から分離された VanA 型 VRE は、タイ産鶏肉由来 VanA 型 VRE と同じ VanA 型遺伝子構造をしていた。これらの結果は、日本においても VRE の保菌者は少数ではあるが存在しており、そのような保菌者に対するバンコマイシンの使用量の増加により、腸内の VRE が菌交代現象の結果選択的に増加し、院内感染の感染源になり得ることを示

している。この調査以後もいくつかの医療施設で VRE による院内感染がおきているが、その多くの院内感染は制御できていた。しかしながら、関東地方の一病院、京都市内の複数の病院において現在も病院内感染が続いており、これらの地域から VRE の病院間伝播により、全国への拡散の可能性がおきている。

7. バンコマイシンの不適正使用と VRE 感染の拡大に関するその他の報告

VRE 保菌者がほとんどいない病院であっても、病院でのバンコマイシンの多くの不適正使用により、VRE 病院内感染が急速に拡大する。それは VRE が非常に“しつこい”菌であり、“集団院内感染をおこしやすい”性質をもっていることによる(29, 48)。

VRE の保菌率の増加によって発生する人の VRE 感染症と重篤性

1. 概要

医療施設での VRE 感染は院内感染により拡大し、保菌率を上昇させる。VRE 感染症は腸管内に VRE を保菌している患者が自己細菌により感染するが、感染原因は医療行為による院内感染である。感染症が起こりやすい病棟は ICU、がん病棟、移植病棟、血液病棟等で、感染症の起こりやすい患者は手術後、慢性尿路疾患、腎疾患、糖尿病、がん、臓器移植、血液疾患、免疫不全等の患者である。グリコペプチド系抗菌薬(VCM、TEIC)、CEPs 抗菌薬、AGs 抗菌薬等の複数の抗菌薬の長期投与のほか、尿管カテーテル、または、中心静脈カテーテル挿入状態等が VRE 感染症の原因となるとされている。

2. VRE の院内感染、感染伝播と感染症の特徴

VRE は病院内の最初の保菌者(患者)から短時間に感染伝播がおきる。VRE の院内感染がおきた日本の医療施設の経験では、院内感染が非常に短時間におき、多くの患者が保菌状態になると証言している。同様のことは論文(35)にも報告されている。それに

よると、VRE は短時間に病院内環境汚染、および院内感染し、多くの患者が保菌状態となる。その速度は保菌患者の検査のための検査結果が出る 30～48 時間以内に感染伝播がおこる。そして、最初の保菌者の発見から 2 ヶ月後には 22 の病棟と外来に広がっている。

3.VRE 保菌と VRE 感染症

(1) イギリスの例では、22 人の腎疾患、および多臓器不全患者がバンコマイシン耐性腸球菌により菌血症、腹腔感染症、尿路感染症、胆道感染症、腹膜炎、肺炎、骨髄炎の重症感染症を起こしている。そしてこのうち 2 人の患者の便の腸球菌が感染源であったことが示されている(44)。

(2) 米国の VRE 感染症の例では次のような報告がある。100 名の VRE 感染患者の中で 98 名が院内感染、これらの患者は基礎疾患があり、カテーテル挿入されており、VCM、セファロスポリン系(CEPs)、アミノグリコシド系(AGs)等の抗菌薬が投与されている(14)。

(3) 1991 年から 1992 年 1 年間のがん病棟における 7 例のグリコペプチド、PCs、AGs 系抗菌薬の多剤耐性 VRE による敗血症例の報告がある。7 例中 4 例は、アンピシリン(ABPC)、AGs 系抗菌薬の多量投与で効果がなく、VRE を含む複数菌の敗血症で死亡している。7 例の患者は、抗菌薬投与期間延べ日数で 47 日～112 日、平均 84 日間で連続投与期間は 16 日～51 日、平均 24 日間投与されている。投与された抗菌薬は、グリコペプチド(VCM)、CEPs、AGs 等である。7 例の患者の腸管糞便中に敗血症の起因菌と類似の VRE が定着していた。この例では、重篤な基礎疾患を有し、糞便中に VRE が定着している患者では、VCM のみならず CEPs や AGs 等の抗菌薬などの長期の併用投与により VRE 敗血症にかかりやすくなることを示唆している(31)。

(4) 臓器移植患者における VRE 保菌とその予後

2000年10月から2005年12月の間に、米国の一大学病院の肝臓移植ICUの11のベッドに24時間以内入院していた706人の肝臓移植予定患者（recipients）のMRSAとVREの保菌状態、保菌者の移植後の感染、および死亡率の調査である。鼻腔粘膜のMRSAと腸管のVRE保菌者はそれぞれ6.7%と14.6%であった。それぞれの保菌者は、術後これらの菌による感染率は上昇するが、MRSAによる死亡率の上昇はなく、VRE感染による死亡率は上昇した（36）。

（5）2002年1月から2005年6月の間にVREの保菌患者768人のうち31人（4.0%）が、血流感染をおこした。VRE保菌者がVRE血流感染をおこす危険因子として長期入院、およびバンコマイシン投与であった。VRE保菌患者の死亡原因の危険因子は、免疫抑制とVREによる血流感染であった（34）。

（6）2000年から2003年にミシガン大学病院で375人の肝臓移植予定患者のうち142人が肝臓移植を受けた。375人のうち50人（13%）はVREを保菌していた。50人のVRE保菌患者のうち22人（44%）が肝臓移植を受け、そのうち7人（32%）が肝臓移植後にVRE感染症をおこした。142人の肝臓移植患者のうち、移植前にVREを保菌していなかった120人のうち22人（18%）が、移植後にVRE保菌状態となり、そのうち5人（23%）がVRE感染症をおこした。移植前にVREを保菌し、移植後にVRE感染症をおこした患者の死亡率は2人/22人（9%）であった。一方移植後にVRE保菌状態になり、VRE感染症をおこした患者の死亡率は5人/22人（23%）で高率であった。移植前にVREを保菌している患者はVRE感染率は高いが、VREによる死亡率は高くない。一方、移植後にVREの保菌とVRE感染症をおこした患者は死亡率が高くなる（32）。

まとめ

1. バンコマイシン注射剤は主としてMRSA感染症治療薬として用いられている。内服用

バンコマイシン散剤は *Clostridium difficile* による偽膜性腸炎、MRSA 腸炎、および骨髄移植時の腸管内細菌殺菌に用いられている。新たに申請されている内服用バンコマイシン錠も内服用バンコマイシン散剤と同様の使用を目的としている。

- 2 . バンコマイシン内服剤適応疾患から、バンコマイシン内服錠は病院入院患者が使用することが前提となる。これまでの日本における内服剤の使用実績は 100 ベッド以上の病院において年間で内科系 7.8 人、外科系 5.5 人で、合計年間約 13 人位と比較的少ない(塩野義製薬株式会社の独自調査)。
- 3 . バンコマイシンの使用量の増加は VRE の腸管細菌叢における選択的増加、院内感染による保菌者の増加、および VRE 感染症増加に関連する。
- 4 . グリコペプチド系薬剤使用と VRE が増加した要因は米国と EU で異なる。
- 5 . 米国では 1980 年代から医療でバンコマイシンの使用量が増加し、1984 年にバンコマイシン内服カプセルが使用可能となった時期以後、さらにバンコマイシンの使用量の増加率が上昇した。米国はバンコマイシンの使用量が世界で最も多い国である。内服錠の使用量も年度毎の比較で常に注射剤の使用量の 1 割以上の量が用いられている。また、それまで内服使用されていたバンコマイシン散剤からカプセル剤になり、内服による使用量は散剤の内服使用量よりはるかに増加したと推測されている。VRE の臨床分離率は 1990 年代から急激に増加していった。
- 6 . 米国では、家畜においてグリコペプチド系抗菌薬のアボパルシンの使用歴はない。そして、VRE が家畜、環境、一般健常者から分離されていない。
- 7 . EU 各国ではグリコペプチド系抗菌薬のアボパルシンが、家畜、特に養鶏において成長促進の目的で長年家畜飼料に添加して用いられた。そのため、VRE が家畜(糞便)、家畜環境、および一般市民に広がった。しかし EU 各国ではバンコマイシンの医療における使用量は比較的少なく、医療現場での VRE の拡がりも米国と比較して少ない。
- 8 . 医療施設での VRE の腸管保菌者数は、VRE の臨床分離数の数倍存在すると推測でき

る。

9. VRE 感染症は VRE 保菌者の自己細菌が院内感染により感染する。VRE 保菌者の自己細菌による血流感染の発症率と死亡率は高い。

10. 日本においても VRE 保菌者が存在する。バンコマイシンの多くの不適切な使用により、VRE の保菌者や VRE の院内感染が拡大する素地は存在する。

11. 米国の経験から、バンコマイシン内服錠の導入によりその使用方法の容易さから、バンコマイシンの経口使用量が増加する危険が十分ある。

以上の検証結果により、バンコマイシン内服錠が臨床使用される場合、その適正使用のため次の提言を行う。

提言

市販承認前の取扱い

1. バンコマイシン散剤の適正使用とバンコマイシン錠の必要性の調査検証

過去 1～2 年間の内服用バンコマイシン散剤の使用実態について、内科系、外科系それぞれの施設の全臨床使用例の合計約 3,000 例について、基礎疾患、バンコマイシン散剤内服適用に至った疾患名、使用抗菌薬名（バンコマイシン以外）、細菌学的検査データ、一般臨床検査データ、臨床症状と経過、バンコマイシン投与量、予後等の臨床データについて、申請各社独自に行った調査結果の提出。これに加え、調剤薬局の処方例については、全例提出。

調査の目的

(1) 適応疾患の *Clostridium difficile* 腸炎の診断基準の厳密化の必要性。*Clostridium difficile* 腸炎の診断には、*Clostridium difficile* 腸炎（偽膜性腸炎）および下痢症状等の臨床所見と、同菌による感染症であることを証明するための細菌学的検査データを必要とする。

(2) 適応疾患の MRSA 腸炎についての診断基準の厳密化の必要性。 MRSA 腸炎が一般の臨床で遭遇する頻度は少ないと推測される。多くは外科系で胃切除後の抗菌薬予防投与により、鼻咽腔常在菌が消化管を通過する過程で、腸内細菌との菌交代現象が起こり、腸内で MRSA が選択的増殖することにより、腸炎、および激しい下痢症状等が発症するものと考えられている。重症の腸炎による臨床症状と、下痢便からの MRSA の選択的分離が、診断基準となる。これらがなく、単に MRSA が便から検出される場合は、MRSA 腸炎と診断されるべきでなく、また、バンコマイシン内服投与の適応とはならない。

過去、外科手術前後の抗菌薬の予防投与が数日間行われていた時代は、消化管手術後の MRSA 腸炎の発症率が高かった。しかし、MRSA 腸炎の発症原因の研究と予防投与時間の短縮により、現在は普通の医療施設ではほとんど発症しなくなっているはずである。

バンコマイシン散剤のこれまでの使用実態の調査結果を十分に検証し、(1)(2)の適応基準に合致しない不適正使用が多く行われている場合は、臨床現場においてバンコマイシン内服剤の適正使用方法が認識されていないと考えられる。その場合は、バンコマイシン内服錠の使用は時期尚早と考える。また、適正使用例が多くない場合は、現行のバンコマイシン散剤の内服使用で充分であり、バンコマイシン錠の必要性はない。

2. 病院でのバンコマイシン適正使用のための情報活動の実績の提出

バンコマイシンは多剤 -ラクタム薬耐性グラム陽性菌 (MRSA 等) に特効薬的な薬剤であり、その販売に当たっては十分に教育された製薬会社の販売員による臨床現場の医師への適正使用についての説明を伴った情報活動が必須である。また、*Clostridium difficile* 腸炎 (偽膜性腸炎)、MRSA 腸炎のいずれも、入院措置の下で治療されるべき疾患である。そのために、バンコマイシン内服錠については、単に販売のみ行う薬剤では

なく、バンコマイシン錠の使用方法については十分な適正使用についての情報活動とその経験が必要である。申請各社におけるこれまでの病院でのバンコマイシン販売実績と適正使用の情報活動の実績、および具体的な販売員数の提示がバンコマイシン錠認可の条件となる。これらは薬剤市販後の申請会社の医師への適正使用のための情報提供活動と、市販後の追跡調査活動の能力 (traceability) を保証するためにも必須である。これまでにこれらの実績が少なく、販売のみを主として行っている会社は認可されるべきでない。これは、我が国の医療の安全を守るために必要である。

3 . 申請されたバンコマイシン錠の臨床効果、抗菌活性、体内動態、副作用、腸内細菌に対する影響等の新規抗菌薬承認販売時に必要とされるデータと同等のデータ提出

我が国でこれまで内服用バンコマイシン錠剤を使用した経験はない。また、申請各社におけるバンコマイシン錠剤が化学的に、また製剤として全て同じである証明はない。最も大切な臨床効果も不明である。このため、バンコマイシン錠剤の認可に当たっては、新薬と同じ取扱いにすべきである。申請各社のバンコマイシンの臨床効果、体内動態、短期および長期投与による副作用と、腸内細菌に対する影響等、これまで新規抗菌薬認可に必要とされたデータの提出が必要である。

市販承認後の取扱い

- 1 . バンコマイシン内服錠使用患者 (例) については、全症例について、基礎疾患、使用抗菌薬、バンコマイシン錠投与の適応となる感染症名と使用量、細菌検査結果、その他の検査データ、臨床経過と予後の報告を義務付ける。
- 2 . バンコマイシン内服錠の販売数量、バンコマイシン内服錠を使用した病院における VRE 保菌、および感染状況調査の定期的報告と病院の医師等への適正使用確保のための情報提供義務。
- 3 . 販売承認後、上記 1、2 の報告を元に適正使用について調査を行い、承認継続についての再審査を行う。

B. 薬剤耐性菌と日本の抗菌薬研究開発についての現状と、政府の役割についての提言

要約

抗菌薬以外の全ての医薬品は人生体に作用し、効果を発揮するが、抗菌薬は細菌に作用して効果を発揮することにおいて、他の医薬品と質的に異なる。抗菌薬の使用は細菌感染症治療とは別に生体内の常在細菌叢に存在する薬剤耐性菌の選択的増加を必ず伴う。そのため、抗菌薬の使用に際しては常に抑制的な適正使用が求められる。抗菌薬研究開発の歴史は同時に薬剤耐性菌の進化の歴史でもある。多剤薬剤耐性菌による感染症は、現存する抗菌薬では治療不可能なことが起きる。薬剤耐性菌の存在は抗菌薬の宿命でもある。進化し続ける薬剤耐性菌に対して新規抗菌薬の研究開発は常に継続しなければならない。しかしながら、ますます強力に進化し続ける薬剤耐性日和見感染菌と製薬企業の新規抗菌薬研究開発の現状は、人類の耐性菌との戦いにおいて危機的状況にある。特に日本においては深刻である。これは、政府の医療費抑制政策、薬価引き下げ、特許失効後の後発品の推奨政策等により、医薬品市場の成長と新薬研究開発が鈍化していることに加え、当面の利潤追求が求められる株式市場経済、そして新規抗菌薬発見と開発の困難さ、他の医薬品と比べ短期的な収益効果が低いこと等の理由から、多くの主要な製薬会社がより経済効果の高い循環器系薬、代謝系薬、およびガン等のいわゆる慢性疾患治療薬の研究開発に主として向いていることにもよる。製薬会社の抗菌薬研究開発のための総合的知的財産は国家的財産でもある。一度新規抗菌薬の研究開発から撤退した時、これらの総合的知的財産も失われ、再度稼働することが非常に困難となる。

急性疾患の薬剤耐性菌による感染症と、新規抗菌薬研究開発は、国家の危機管理問題と位置付け、新規抗菌薬の研究開発の環境を作るための政府の役割を提言したい。

抗菌薬の特性

抗菌薬（抗生物質、抗菌化学療法剤）は抗菌薬以外の医薬品と質的に異なる医薬品である。すなわち、抗菌薬以外の他のあらゆる医薬品はヒト、動物の生体に作用し、その効果を発揮するが、抗菌薬は生体ではなく他の生物である細菌に作用する医薬品である。抗菌薬は感染原因

菌に作用して効果を発揮すると同時に、生体に生息する多くの常在細菌にも作用する二面性を持っている。ヒトや動物の体には各種の多数の細菌が生息し、正常細菌叢として細菌の生態系が形成され、ヒト、動物と共存している。これらの正常細菌叢の細菌は、もともと薬剤感受性であるが、なかにはごく少数の薬剤耐性菌が存在していることがある。抗菌薬の使用は細菌の薬剤感受性菌を減少させ、薬剤耐性菌を選択的に増加させる。抗菌薬使用による細菌の生態系に対する選択圧が感受性菌を淘汰し、薬剤耐性菌を増加させ、広げる最も重要な原因である。抗菌薬の使用は、細菌感染症治療とは別に、薬剤耐性菌の選択的増加を伴う。薬剤耐性菌の増加は、それによる院内感染の危険性を高める。抗菌薬はその使用量の増加により、生物である細菌の生態系に影響を及ぼす薬剤であり、細菌の生態系である自然環境に悪影響を及ぼす薬剤である。抗菌薬の使用に際しては、感染原因菌に対して的確に作用し、しかも生体の正常細菌叢を過度に破壊しないような抑制的な適正使用が常に求められる医薬品であり、この点においても他の医薬品と非常に異なる。

抗菌薬発見、研究開発の歴史と現状

ペニシリンの発見と使用に始まる各種の抗菌薬の発見と開発の歴史は、同時に各種の細菌の薬剤耐性の進化の歴史でもある。1943年にペニシリンが実用化されたが、ペニシリンを分解する大腸菌は、ペニシリンの使用とは無関係のそれ以前の1940年に報告されている。ペニシリン以後、合成ペニシリン、合成セファロスポリン等の β -lactam 剤を含め、各種の抗菌薬が発見、開発され、使用されてきた。しかしながら、各種の細菌はこれらの新薬に対して耐性を獲得し、進化し続けてきた。耐性菌による急性疾患の細菌感染症の治療のために、日本、欧米の抗菌薬研究開発の製薬会社は、各種薬剤耐性菌の耐性機構の研究情報の下に、それらの耐性菌にも有効な新薬を発見し、開発し続けてきた。1980年代を頂点に多くの新しい抗菌薬が研究開発され、上市化されてきた。そして、細菌感染症は克服されたかに見えた。これ以後、主要な製薬会社の新規抗菌薬の研究開発は、縮小に向かった。しかしながら、1990年代から MRSA の増加、VRE や多剤耐性緑膿菌、基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生グラム陰性菌の出現と増加により、再び新型の薬剤耐性菌に有効な新規の抗菌薬が世界的に求められる時代となっている。

現在、その抗菌域においてほとんどの細菌に強い抗菌活性をもつカルバペネム系抗菌薬や、多剤 β -lactam 剤耐性グラム陽性菌に有効なバンコマイシンなどの抗菌薬が、細菌感染症治療に用いることができる。現存する抗菌薬の抗菌域と抗菌力をもってすると、ほとんどすべての薬剤感受性菌の感染症は治療可能である。しかしながら、カルバペネム系やバンコマイシンのような薬剤にも耐性の菌が存在し、現存する抗菌薬では治療不可能なことが起こり得る。薬剤耐性菌の存在は抗菌薬の宿命であり、細菌感染症との戦いは同時に薬剤耐性菌との戦いである。人類が抗菌薬の使用を始めてたかだか 70 年程であるが、ますます強力に進化し続ける薬剤耐性菌と製薬企業の新規抗菌薬研究開発の現状は、人類の耐性菌との戦いにおいて危機的状況にある。特に日本においては深刻である。日本の新規抗菌薬の上市数は、1980 年代は約 47 件であったが、2000 年代の過去 10 年間は約 10 件である。これは欧米においても同様の傾向であり、その発見と上市数は急激に減少してきている。日本においては、政府の医療費抑制政策、薬価引き下げにより、医薬品市場の成長が鈍化していることに加え、当面の利潤追求が求められる株式市場経済、そして新規抗菌薬発見と開発の困難さ、および経済的、時間的リスク、さらに、特許失効までの実質 10 年程度の販売期間に、次の新薬研究開発に必要な十分な収益を上げるだけの保証がないこと等により、多くの主要な製薬会社が短期的な収益効果の低い急性疾患治療薬である抗菌薬研究開発から撤退し、より経済効果の高い循環器系薬、代謝系薬、およびガン等のいわゆる慢性疾患治療薬の研究開発に向いていることにもよる。

抗菌薬研究開発の特殊性

これまで抗菌薬の研究開発を行ってきた製薬会社には、抗菌薬の発見と研究開発の歴史で蓄積してきた人的資本も含めた大きな総合的知的財産があった（現在も一部の製薬会社はこれらを保持している）。それらは、他の医薬品とは異なる抗菌薬研究開発に必要な知的財産と大規模な生産設備である。これらの抗菌薬研究開発の製薬会社は、相当高度で専門的な微生物学、人体科学の知識、および抗菌薬生産のための技術等の知的財産を保持しており、これにより、ある化学物質が人体に用いることのできる抗菌薬として、開発可能か否かを判断することが可能となる。また、このような会社は一般的に、抗菌薬としての化学的特性、化学構造、抗菌力発

現の薬物動態、および臨床治験のデザイン等の重要性を理解できる化学、および臨床開発の専門家が存在する。このような製薬会社が過去において次々に出現する新型の薬剤耐性菌に対して、新薬を研究開発するという他の医薬品の研究開発では例を見ない特殊な難題に取り組み、比較的迅速に対応し、新薬を社会に供給してこられたのは、このような抗菌薬を研究開発する製薬会社が、抗菌薬研究開発のための総合的な知的財産を保持していたことが一つの理由である。このような抗菌薬研究開発のための知的財産に加え、抗菌薬の製品製造のための、高度で専門的な継承されてきた製造技術、および大規模で特殊な製造設備を保持している。これらは、抗菌薬研究開発と製造の長年の歴史の中で育成され、構築されたものであり、金額に換算すると相当高額の、総合的知的財産であり、国家的な財産でもある。抗菌薬の研究開発と製造の歴史と経験、その知的財産と特殊な製造設備を持たない会社が、新型の薬剤耐性菌に対応する抗菌薬の開発を要求された時に、短期間に実績を発揮できるものではない。日本の主要な多くの製薬会社は、抗菌薬の研究開発の歴史と、そのための多くの知的財産、および技術的に特殊で大規模な製造設備等の総合的知的財産を保持していた。しかし、その多くの会社が抗菌薬の研究開発から撤退した時、これらの財産は失われる。一度失われた時、新規抗菌薬の研究開発を短期間に再開することは不可能で、そのためには製造設備の再構築、再稼働を含め、これまで抗菌薬の研究開発のための総合的知的財産を蓄積してきた年月と同様の数十年を要する。抗菌薬の研究開発のための総合的知的財産を維持、発展させていくためにも、抗菌薬の研究開発は継続していかなければならない。

抗菌薬販売活動の特殊性（抗菌薬適正使用の情報活動）

抗菌薬の研究開発を行ってきた製薬会社は、研究開発の過程で学んできた薬剤耐性菌の問題と、抗菌薬の適正使用に沿った販売戦略を身につけている。それは、適正使用に沿った販売と情報活動を行わなかった場合、新薬の耐性菌が増加し、自ら研究開発を行った抗菌薬の効力を短期間に失効させてしまうからである。しかしながら、自ら薬剤の研究開発なくして、営利的製造販売のみを行ういわゆる後発品メーカーには、自ら研究開発を行った薬でないため、このような適正使用の戦略は本質的に身につかない。さらに、抗菌薬研究開発の製薬会社には、自

ら研究開発した抗菌薬の使用によって生じた薬剤耐性菌に対して、新たな新薬の研究開発を行い、医療の要求に応えることができるだけの総合的知的財産を保持している。しかしながら、新薬の研究開発なく、抗菌薬の製造販売のみを行う後発品メーカーにおいては、抗菌薬の販売によって必ず生じる薬剤耐性菌に対して、新規の抗菌薬の研究開発を行い社会に貢献するための総合的知的財産はない。抗菌薬の使用は、必ず薬剤耐性菌の選択を伴う。そして、その販売量（使用量）と薬剤耐性菌の分離頻度は比例するといってもよい。そのため、ある抗菌薬の使用（販売）に際して、必ず次の新規抗菌薬の研究開発が同時に進行されなくてはならない。他の医薬品と異なり、後発品メーカーが抗菌薬の研究開発なくして営利目的のみの後発品抗菌薬の製造販売のみを行うことは、医療の安全を脅かし、反社会的でもあり、医学的にも社会的にも無責任であり、その必要性はまったくない。いわゆる後発品を加えた市場原理による抗菌薬の販売は、営利目的から不適正使用が起こる可能性が高い。結果として多剤薬剤耐性菌の増加と、それによる感染症が起きやすくなる。多剤薬剤耐性菌感染症の治療には、元来の疾患とは無関係な高額な医療費が必要となり、医療費の抑制にはつながらない。

薬剤耐性菌問題と抗菌薬研究開発継続のための国家的危機管理体制の必要性

日本の主要な製薬会社の現在の販売薬品目から見て、これらの会社が抗菌薬の研究開発からすべて撤退し、他のいわゆる慢性疾患治療薬の研究開発と販売を行ったとしても、営業的に企業収益を上げるためにはまったく支障がなく、むしろその方が有利でさえあると推測される。しかしながら、人類と薬剤耐性菌との戦いは、終わることはない。多剤薬剤耐性菌による感染症は急性疾患であり、他の生活習慣関連の疾患と異なり、患者自らの努力では防ぎようがない疾患である。治療薬が存在しない時は死に至る疾患である。そのため、新規抗菌薬は必須の医薬品であり、その研究開発は常に継続する必要がある。このように、抗菌薬の研究開発は社会的使命ともいえる。そのため、現在の株式市場経済社会で多くの製薬会社が営業利益を上げやすい、いわゆる生活習慣病関連の薬剤の研究開発を優先する中で、現在も抗菌薬の研究開発を継続している製薬会社の努力にのみ、新規抗菌薬の研究開発をゆだねるのは困難な時代である。新型の多剤薬剤耐性菌の問題と、それらに対する新規抗菌薬の研究開発は、国家の危機管理の

問題として位置付けるべきである。さらに、抗菌薬の需要は毎年一定の率で伸びており、医療の面からだけでなく、その研究開発は日本の主要産業となり得る。そのため、政府として抗菌薬の研究開発のための環境を整える必要があると考え、以下の提言を行う。

提言

1) 薬剤耐性菌による感染症の治療に不可欠な新規抗菌薬の研究開発が急務となっており、

それを達成するには、総合的な研究が必要である。それぞれは(1)薬剤耐性菌の疫学的調査研究、(2)薬剤耐性菌の耐性機構の研究、(3)新規抗菌薬の研究開発である。

(1)、(2)は大学、厚生労働省関係の研究機関等において行われ、(3)については主として製薬会社において行われる。特に(3)の新規抗菌薬の研究開発について、厚生労働省、経済産業省を中心として国家の危機管理と新規の産業基盤育成のための国家戦略的な観点に立ち、研究開発の支援を行う。

2) 抗菌薬については、抗菌薬以外の他の医薬品と異なり、短期の使用が原則であり、営業的に短期間に次の新規抗菌薬の研究開発に充分なだけの収益を上げることは困難である。さらに、その使用により必ず薬剤耐性菌が選択されるという重大な問題がある。このような抗菌薬の特性から、特許失効後の後発品の承認と販売については、他の医薬品と同等に扱うべきでない。すなわち、薬剤価格が安くなれば良いという視点ではなく、薬剤耐性菌を増やさないということを念頭に置いた施策がとられるべきで、常に適正使用が求められる。たしかに、後発品の参入により、個々の薬価の削減は期待されるが、逆に安易な使用の増加を促す危険性と薬剤耐性菌による感染症の増加の危険性もあり、必ずしも医療費抑制にはつながらない可能性がある。細菌の抗菌薬に対する感受性は、薬剤耐性菌により常に変化する。そのため、抗菌薬研究開発の製薬会社では、新規抗菌薬承認販売時以降も定期的に新薬における各種細菌に対する抗菌活性を調べ、適正使用のための情報提供を行っている。ある新規抗菌薬の承認販売時期と、特許失効時の抗菌活性は同じではない。そのため、先発薬の承認販売時の抗菌活性と、後発薬の承認販売時の抗菌活性は同じではない。また、後発薬は製剤として先発薬と同じである保証はない。これらの点において、後発薬は先発薬と異なる抗菌薬である。後発薬承認販売においては、その化学的特性、各種細菌に対する抗菌活性、臨

床効果、体内動態、副作用等、新薬承認販売時に必要とされる抗菌薬に関するすべての情報の提出を義務づける。この情報なくしては抗菌薬販売に必須である自ら販売する抗菌薬適正使用の情報提供活動はできない。特に、特効薬的なバンコマイシン、広域抗菌活性を持つ3,4世代セファロスポリンやセファマイシン、カルバペネム系抗菌薬、およびこれらに相当する特殊な抗菌薬については、新薬の承認販売時に必要とされる同じ情報の提供を求めるべきである。

3) 抗菌薬は営利目的の販売のみを行う薬ではない。抗菌薬販売に当たっては、医師に対して抗菌薬適正使用の情報活動が必須である。そのため、抗菌薬の後発品認可に当たっては、申請会社における抗菌薬適正使用の情報提供活動の義務化、およびこれまでの抗菌薬適正使用の情報提供活動の実績と能力の保証を証明するものが必須である。

引用文献

1. Aarestrup, F. M. et al. 2001. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **45**:2054-2059.
2. Aarestrup, F. M. et al. 1996. Glycopeptide susceptibility among Danish *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolates of animal and human origin and PCR identification of genes within the VanA cluster. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **40**:1938-1040.
3. Bager, F. et al. 1997. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev. Vet. Med.* **31**:95-112.
4. Coque, T. M. et al. 1996. Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial, community, and animal sources in the United States. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **40**:2605-2609.
5. Cetinkaya, Y. et al. 2000. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**:686-707.
6. Cook, R. R. 1997. Antimicrobial resistance- use in veterinary and human medicine. *J. Antimicrob. Chemother.* **39**:435-439.
7. Corso AC. et al. 2007. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Argentina. *Int. J. Infect. Dis.* **11(1)**:69-75.
8. Devriese, L. A. et al. 1996. Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **40**:2285-2287.
9. Diekema, D. J. et al. 2004. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals. *Clin. Infect. Dis.* **38**:78-85.
10. Donnelly, J. P. et al. 1996. Does the use in animals of antimicrobial agents, including glycopeptide antibiotics, influence the efficacy of antimicrobial therapy in humans? *J. Antimicrob. Chemother.* **37**:389-390.
11. Donskey CJ. et al. 2000. Effect of antibiotic therapy on the density of

- vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N. Engl. J. Med.* **28;343(26):1925-32.**
12. Edmond, M. B. et al. 1995. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin. Infect. Dis.* **20:1126-1133.**
 13. Finelli L. et al. 2005. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial.* **18(1):52-61.**
 14. Frieden, T. R. et al. 1993. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet.* **342:76-79.**
 15. Fujita, N. et al. 1998. First report of the isolation of high-level vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from a patient in Japan. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **42:2150**
 16. Furtado GH. et al. 2005. Prevalence and factors associated with rectal vancomycin-resistant enterococci colonization in two intensive care units in Sao Paulo, Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* **9(1):64-9.**
 17. Grosso, M. D. et al. 2000. Detection and characterization of vancomycin-resistance enterococci in farm animals and raw meat products in Italy. *Microb. Drug. Resist.* **6:313-318.**
 18. Handwerger S. et al. 1993. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin. Infect. Dis.* **16(6):750-5.**
 19. Hayes, P. W. et al. 1996. Reply. *J. Antimicrob. Chemother.* **37:390-392.**
 20. Hsueh PR. et al. 2005. Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **26(1):43-9.**
 21. Ike, Y. et al. 1999. Vancomycin-resistant enterococci in imported chickens in Japan. *Lancet.* **353:1854.**
 22. 池康嘉(主任研究者)他。平成14年度厚生労働科学研究(厚生労働科学特別研究事業)「我が国におけるVREの分離状況および遺伝子型に関する調査研究(H14-特別-19)

23. **Kirst, H. A. et al.** 1998. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **42**:1303-1304.
24. **Klare, I. D. et al.** 1999. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb. Drug Resist.* **5**:45-52.
25. **Keighley, M.R.B. et al.** 1978. Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. *Br. Med. J.* **2**:1667-1669.
26. **Leclercq, R. et al.** 1988. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N. Engl. J. Med.* **319**:157-161.
27. **Luber, A. D. et al.** 1996. Relative importance of oral versus intravenous vancomycin exposure in the development of vancomycin-resistant enterococci. *J. Infect. Dis.* **173**:1292-1293.
28. **Martone, W. J.** 1998. Spread of vancomycin resistant enterococci: why did it happen in the United States? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **19**:539-545.
29. **McDonald, C. L. et al.** 1997. Vancomycin-resistant enterococci outside the health care setting: prevalence, sources and public health implications. *Emerg. Infect. Dis.* **3**:311-317.
30. **Mogg, G. A. G.** 1979. Antibiotic-associated colitis: a review of 66 cases. *Br. J. Surg.* **66**:738-742.
31. **Montecalvo, M. A. et al.** 1994. Outbreak of vancomycin-, ampicillin-, and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **38**:1363-1367.
32. **McNeil SA. et al.** 2006. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* **42(2)**:195-203.
33. **Morrison, D. et al.** 1997. Enterococci as emerging pathogens of humans. *J. Appl. Microbiol.* **83(suppl.)**89S-99S.

34. **Olivier CN. et al.** 2008. Risk of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **29(5)**:404-9.
35. **Pearman JW.** 2006. 2004 Lowbury Lecture: the Western Australian experience with vancomycin-resistant enterococci- from disaster to ongoing control. *J. Hosp. Infect.* **63(1)**:14-26.
36. **Reik R. et al.** 2008. The burden of vancomycin-resistant enterococcal infections in US hospitals, 2003 to 2004. *Diagn Microbiol. Infect. Dis.* **62(1)**:81-5.
37. **Russell DL. et al.** 2008. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. *Am J Transplant.* **8(8)**: 1737-43.
38. **Sader HS. et al.** 2006. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centres: results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002-2004). *Clin. Microbiol. Infect.* **12(9)**:844-52.
39. **Sahm, D. F. et al.** 1989. In vitro susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **33**:1588-1591.
40. **Salgado CD. et al.** 2004. Failure to develop vancomycin-resistant *Enterococcus* with oral vancomycin treatment of *Clostridium difficile*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **25(5)**:413-7.
41. **Shadel BN. et al.** 2006. Surveillance for vancomycin-resistant enterococci: type, rates, costs, and implication. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **27(10)**:1068-75.
42. **Swartz, M. N.** 1994. Hospital-acquired infections: diseases with increasingly limited therapies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**:2420-2427.
43. **Tomita, H. et al.** 2002. Possible connection between a widely disseminated conjugative gentamicin resistance (pMG1-like) plasmid and the emergence of vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*. *J. Clin. Microbiol.* **40**:3326-3333.
44. **Uttley, A. H. et al.** 1988. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet.* **i**: 57-58.

45. **Van der Auwera P. et al.** 1996. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J. Infect. Dis.* **173(5):**1129-36.
46. **Van den Bogaard, A. E. et al.** 2000. The effect of banning avoparcin on VRE carriage in the Netherlands. *J. Antimicrob. Chemother.* **46:**146-147.
47. **Welton, L. A. et al.** 1998. Antimicrobial resistance in enterococci isolated from turkey flocks fed virginiamycin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **42:**705-708.
48. **Wegener H. C.** 1998. Historical Yearly Usage of Glycopeptides for Animals and Humans: The American-European Paradox Revisited. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **42:**3049
49. **Witte, W.** 1998. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science.* **279:**996-997.
50. **Zhanel GG. et al.** 2008. Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **52(4):**1430-7.
51. **Zoutman DE. et al.** 2008. A comparison of infection control program resources, activities, and antibiotic resistant organism rates in Canadian acute care hospitals in 1999 and 2005: pre- and post-severe acute respiratory syndrome. *Am. J. Infect. Control.* **36(10):**711-7.