

グローバルな視点からの新薬開発の現状と 今後の展望 —薬剤耐性菌感染症に対する 医薬品開発について—

白沢 博満

MSD 株式会社グローバル研究開発本部*

受付日：2017年11月29日 受理日：2017年12月7日

薬剤耐性菌感染症に対する治療薬は、公衆衛生上の重要な公共財であり、学会・国・企業の協力があって初めて世の中に対するわれわれの責務を果たすことができる。全世界的にこの分野では、これら関係するステークホルダーの歯車が合っていない時期が長く続き、その結果として新薬の開発は停滞し、ほとんどの製薬会社はこの分野の研究開発から撤退した。

しかしながら、近年欧米では、社会的な要請と差し迫った必要性から、国家主導の研究・開発・審査・特許・薬価等に関する強力な促進策が導入されたことにより、この分野での新薬の開発・承認事例が再び少しずつ出始めている。日本では、感染管理の充実や島国として他国から離れているなどの理由から、耐性菌に関する問題は散発的にニュースにはなるものの、幸い、大きな脅威とは認識されていない状態が続いてきた。一方、海外との人の往来の増加、パンデミック的な感染症に関するニュースの増加、および免疫ノコンプライズトホストの医療現場での増加等も考慮すると、耐性菌に対する十分な備えをしなければならない重要な時期に来ている。そのようななか、かつて抗菌薬開発において世界をリードしてきたわが国でも、2016年4月に「薬剤耐性対策アクションプラン」を策定し、国家戦略として、産官学連携にてこの分野に力を入れていく機運が盛り上がってきている。

研究開発主導型製薬会社の日本組織でグローバル開発にかかわる一個人として、この機運を逃すことなく、薬剤耐性菌感染症に対する新薬開発を促進していきたいと考えている。本総説では、新薬開発の現状と今後の展望について述べる。

Key words: antimicrobial agent, new drug development, drug resistant bacterium

1. 抗菌薬の新薬開発の現状

近年、抗菌薬の開発は世界的に停滞している。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」のファクトシート¹⁾にもあるように、米国で承認を受けた抗菌薬の数は、1983～1987年の期間では16品目であったのに対し、2008～2012年の期間ではわずか2品目であり、顕著に減少している²⁾。日本で

も同様に、かつては日本から画期的な抗菌薬を次々と世界に送り出してきた時代とは一変して、新規の抗菌薬の承認数は少なくなってきている。Table 1は、2005～2015年に日本で承認された全身性の抗菌薬（適応菌種が細菌）のうち、申請区分が「新有効成分含有医薬品」である品目を示しているが、約10年間で9品目に留まっている。

このような抗菌薬開発の停滞について、問題をさ

*東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

Table 1. Antibacterial agents approved in Japan (2005–2015)

Approved year	Generic name
2005	Doripenem Hydrate
2005	Moxifloxacin Hydrochloride
2007	Garenoxacin Mesilate Hydrate
2008	Sitafloxacin Hydrate
2008	Rifabutin
2009	Tebipenem Pivoxil
2011	Daptomycin
2012	Tigecycline
2014	Delamanid

The table includes systemic antibacterial agents which were approved in the category of "Drugs containing new active ingredients" in 2005–2015. There were no applicable drugs approved in 2006, 2010, 2013 and 2015.

かのぼると、経済的な問題に尽きると言える。まず、抗菌薬は、抗がん剤や慢性疾患（高血圧、高脂血症、糖尿病など）に対する治療薬とは異なり、長期に使用する薬剤ではなく、Antimicrobial Stewardshipのもと適正使用されるべき薬剤である。そのため、医療上非常に重要な薬剤であり使用頻度が高い場合であっても、全体としての使用量は、それらの長期間使用する薬剤、又は診断後に一生服薬を続ける必要がある薬剤などと比較して格段に少ない。また、抗菌薬にはなかなか高額な薬価はつかない。結果として、開発にかかった費用を回収することが非常に難しい。日本で最も売上高の高い抗菌薬であっても、その額はおよそ200億円程度に留まるようである。その他の抗菌薬の売上はもっと小さく、抗がん剤などが1,000億円近い売上を示すのに比較して微々たるものとなっている。このような収益性の低い抗菌薬であっても、研究開発には、次に述べるとおり、通常の薬剤と同様の開発費用がかかる。さらに、製造販売承認を得た後にも、安全対策、情報収集、情報提供などにも多大な費用がかかることも、意外に知られていないかも知れない。

また、抗菌薬に限らず一般的な医薬品開発にかかわる話として、製薬会社の研究開発はいかに不確実性が高い状況のなかで行われているかという点を、数字も用いながら述べてみたい。

米国の Tufts University が毎年医薬品研究開発に関するレポートをまとめて、発行している。2016年のレポートでは、承認までに、1品目、平均でUSD 2.6 billion (1ドル100円で換算した場合は約2,600

億円)の開発費用と、平均15年の期間がかかったというデータが出ている³⁾。これは、調査に参加した会社の総研究開発費を承認された品目数で単純計算して割った結果であり、当然ながら、運に恵まれた会社もあればそうでない会社もあり、一概にいえるものではないものの、膨大な費用と期間が必要であることがわかる。

Nature Biotechnology に掲載された報告では、創薬研究や非臨床試験を通過してヒトでの臨床試験(第I相試験)のステージまでいった品目であっても、100品目のうち約90品目(89.6品目)は承認にいたらずに途中で開発中止となるという数字が示されている⁴⁾。例えば、開発初期の段階で1~2億円くらい投資した段階で中止となってしまう場合はまだ小さな痛手で済むかもしれないが、第II相試験以降の開発後期や、時には第III相試験まで進んでも断腸の思いで開発中止という決断をせざるをえないこともあり、そのような場合は何百億や千億以上の投資が水の泡のように消え、その後の他品目の開発計画にまで影響を及ぼすこともある。

医薬品の研究開発には、10年近く又はそれ以上の期間を要するため、その間に市場環境はどんどん変化していく。巨額の費用や人員を投入して苦勞して開発し、ようやく製造販売承認が得られても、製造販売後に、かかった研究開発費が回収できている品目は3割程度ともいわれている⁵⁾。また、時には、医療環境の進歩や画期的新薬の開発によって、開発に着手した頃には想像もしなかったような competitive な状況のなかで新薬の発売を迎えてしまうような苦しい状況に直面することもあり、まさに、医薬品開発にはスピードが非常に重要である。

ただでさえこのような不確実性が高い状況のなかで、あえて、収益性の低い抗菌薬の開発に投資することは企業として非常に難しく、抗菌薬の開発を進めるか否かの判断には冷静にならざるをえない。抗菌薬という人の命を救える非常に臨床的意義の大きい薬剤でありながら、このような経済的な問題のために、近年、世界でも、日本でも、残念ながら抗菌薬開発からは退く決断をせざるをえない製薬会社が多いことが推測される。

2. 薬剤耐性菌治療薬開発の問題点

このように、一般的な抗菌薬開発ですら非常に困難な状況であるなか、薬剤耐性菌に対する治療薬開

発となると、さらに困難で課題が多い。主に3つの問題点が挙げられると考えている。

①ビジネス上の低い予見可能性、もしくは、高い確率での損失予見可能性

企業は、予見可能性が高ければ、それが一定の理にかなった内容であれば、その予見性の範囲でできることを考えるが、今日のように予見可能性が低い、あるいは、逆に大きな損失にいたることが高い確率で予見されるような場合には、開発を進めることが困難である。

現在の感染症治療の Unmet Medical Needs が薬剤耐性菌感染症に有効な治療法の開発にあることは明らかである。しかしながら、耐性菌のプロファイルはさまざまであり、その出現も被害の大きさも予測することはできない。社会のグローバル化に伴い、耐性菌は驚異的なスピードで拡散・変異する傾向にあるのに対し、一つの医薬品開発に必要なリーディングタイムはむしろ長くなってきており、誰も十数年後のマーケットを予見することはできない。

②新規骨格薬剤創薬のハードルの高さ

イノベーションという観点で、創薬は本当に停滞している。 β -ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、ペプチド系、テトラサイクリン系、キノロン系などの基本骨格は1940~1980年代までに出揃い、以降は主にそれらの構造の修飾により改良が進められてきた。ストレプトグラミン、オキサゾリジノン、リポペプチドといった新規骨格が創薬されたのは1990年代と考えられ、新規骨格が最後に創薬されてもう20年以上経過している。

個人的見解であるが、おそらく、本当に新規骨格という意味ではオキサゾリジノン系のリネゾリドが最後ではないだろうか。リネゾリドはもともとデュポン社が1987年に発見した化合物の誘導体で、2000年に米国で、2001年に日本にて承認された。私のような臨床開発に携わる人間がいくら抗菌薬に情熱を持って、創薬の研究者が何かを生み出してくれないと何もできない。人材も新規にそう簡単には来ないし、資金も来ないし、やがて技術の伝達もできず創薬研究者が途絶えてしまうことを非常に懸念する。

③臨床開発のオペレーション上の高いハードル

グローバル企業としての新薬開発戦略は、各国の規制当局が何を求めるかに大きく依存する。そもそ

も、耐性菌に限らず日米欧3極で抗菌薬の承認に必要とする要件に差異がある。例えば米国の Food and Drug Administration (FDA) は肺炎の治験の primary endpoint を治療初期 (3~5日目) の臨床症状の改善 (市中肺炎)⁶⁾ や14~28日目の間で規定した時点での mortality (院内肺炎)⁷⁾ としているのに対し、欧州の European Medicines Agency (EMA)⁸⁾ や日本の独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA)⁹⁾ では投与後一定期間が経過した時点での治癒判定としており、1つの治験実施計画書に2種類の study objectives を設定しなければならないという困った状況にある。耐性菌に有効な薬剤の開発についても、FDA はあくまでも比較対照試験に重きを置いている¹⁰⁾。一方、EMA は臨床試験以外の PK/PD やモデリング・シミュレーションなどの手法で足りない情報を補完しようという姿勢である⁸⁾。したがって、グローバルに開発を進めるにはこれらの相違点を規制当局と摺合せ、妥協点を探しながら進めていくことになる。PMDA は、全世界同時進行的に医薬品の開発を行うケースが増えたことや、抗菌薬の承認に必要とされるデータを日米欧の規制当局間で共通化する必要性が認識されつつあること等をふまえたうえで「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を新たに発行し⁹⁾、さらに、FDA および EMA と継続的ディスカッションを重ね、一般的な抗菌薬開発および耐性菌を対象とする治療薬の開発について国際的に“convergence”をはかっている段階である¹¹⁾。今後も3極規制当局での継続した議論に大いに期待している。

薬剤耐性菌による感染症患者がどの治験実施医療機関で発生するかを事前に予測するのはほぼ不可能である。発生した場合でも、全身状態の問題や診断のタイミング、その他の治験実施計画書での選択・除外基準への合致など、組み入れに難渋することが多く、実際に組み入れるまでなかなかいかない。また、薬剤耐性菌の系統や発現頻度は地域ごとに特徴があり、薬剤耐性菌の治験で十分な例数を一国で集めるのは不可能なため、必然的に多国籍の国際共同治験となる。限られた症例を、多くの施設で、多くの人員を投入して、世界中に網を張って、いつ終わるかわからない長期にわたる非効率な治験を遂行する負担に耐えられる企業は数少ない。そうした企

業においても、回収の見込みの立たない膨大な人件費をどうするのか、常に経営層からの指摘が入ることになる。このように臨床開発のオペレーション上のハードルはきわめて高い。

3. 考えるべき主要論点

このような多くの問題を解決するための主要論点として、次の点が考えられる。

①公共財としての視点

薬剤耐性菌感染症に対する治療薬は、公衆衛生上の重要な公共財であり、産官学の協力があって初めて世の中に対する責務を果たすことができる。全世界的にこの分野では、これら関係するステークホルダーの歯車が合っていない時期が長く続いてきた。2011年、世界保健機関（WHO）は、耐性菌感染症への対策に総合的な施策の必要性があることを各国に呼びかけ¹²⁾、2015年5月の世界保健総会では、薬剤耐性（AMR）に関するグローバル・アクション・プラン¹³⁾が採択され、加盟各国は2年以内にAMRに関する国家行動計画を策定することが求められた。米国では、2010年に米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）が“The 10×20 Initiative”を打ち出して、2020年までに耐性菌に有効な抗菌薬を10薬剤開発することを目標に掲げ¹⁴⁾、米国政府はGAIN法（Generating Antibiotic Incentives Now Act）¹⁵⁾を制定し、そのもとで、qualified infectious disease product（QIDP）などの医薬品開発を促進する施策の整備が進んできた。実際にその効果も現れてきているようであり、記事によれば、2014年5月～2015年2月の間に6つの抗菌薬が新たに承認され、それらのすべてがQIDPに指定された薬剤だったという¹⁶⁾。アカデミア、行政、製薬企業と一体となって新薬の開発に取り組んで来た結果、それらの取り組みが功を奏して、2020年までに10品目の開発目標を達成できる見込みのようである。日本においては、2014年に日本化学療法学会ら6学会合同で¹⁾、2016年には8学会合同で¹⁷⁾、創薬促進および適正使用の観点からの提言が発表された。2016年の先進7カ国首脳会議（G7）伊勢志摩サミットを契機に、日本の行政当局は、2016年4月にAMRに関するアクションプランを策定し¹⁸⁾、省庁横断的な取組みが推進されている。これまでのような特定の企業だけが主導した医薬品開発に期待する状況からは脱却し、産官学が相互に協力し合う

前向きな機運が高まってきている。

②グローバルな視点

日本では感染管理の充実や、島国として他国から離れているなどの理由から、耐性菌感染症について、幸い大きな脅威とは認識されていない時代が続いてきた。一方、海外との人の往来の増加、パンデミック的な感染症に関するニュースの増加、およびイムノコンプロマイズトホストの医療現場での増加等も考慮すると、耐性菌に対する十分な備えをしなければならない重要な時期に来ている。感染症の蔓延は、一国の問題ではなく、グローバルな視点で世界共通課題としての認識を持ち、立ち向かうことが必要となる。特に耐性菌感染症といった患者数が非常に限られる状況においては、日本国内単独で医薬品開発を完結することは困難であり、グローバル規模でチームを組み、各国個別の状況をうまく妥協しながら、効率的な医薬品開発を推し進めることが必要となる。

③研究開発資金、研究開発リスク、資金回収を社会そして世界とどのように共有するか

先に述べたように、医薬品の研究開発投資は膨大であるにもかかわらず、その成功確率は非常に低い。研究開発コスト、市販後の安全対策、情報収集、情報提供にも多大なコストがかかるなか、国内単独ではなく、グローバル企業として、世界のなかで、資金、リスクを共有しながら開発を進め、開発投資に対する回収を目指さなければならない。

④抗菌薬しかもAMRを念頭に置いていることをふまえ、承認までにどこまで何を求めて、特定されたリスク・潜在的なリスク・不足情報によるリスクを市販後にどのように管理するか

従来の抗菌薬の医薬品開発においては、対照薬との大規模な比較試験によって有効性および安全性データの収集を行ってきた。しかしながら、耐性菌感染症の場合、医薬品の承認に必要なとされるデータをどこまで求めるのかは大きな検討課題である。先にも述べたとおり、感染症の発生は散発的であり、患者は重症かつ速やかな投薬開始が求められるなか、臨床試験での症例組入れは契約に基づく施設にのみ限られるため、症例集積性は非常に難しい状況となり、従来のような非劣性試験などの実施は、実際上困難である。非臨床試験成績やPK/PD解析、非対照試験から個別に得られる症例からの有効性・安全

性の情報を最大限に評価し承認を与え、市販後においても継続した情報収集を行い、安全性リスク管理を行うことが必要であると考ええる。

⑤創薬・臨床開発に関して持続可能な前向きなサイクルをどのようにつくるか

近年、創薬・臨床開発に対して産官学が協力し合い、課題解決に取り組む前向きな機運が高まっており、現在の困難な状況を解決できる可能性が出てきている。

しかしながら、ある時代一瞬それを解決しても、感染症は常に次の新たな脅威が発生することは容易に予想ができる。この終わりのない脅威に立ち向かえる持続可能な前向きな取り組みを産官学で実行していくことが必要である。

4. 提案

以上、抗菌薬および薬剤耐性菌感染症に対する治療薬開発の課題について述べてきたが、ここで、薬剤耐性菌感染症に対する治療薬の開発について、特に臨床開発および市販後の活動に関して、いくつか提案したい。

まず、開発早期にビジネス上の予見可能性が高まる仕組みの構築が求められる。臨床開発の費用は、第I相、第II相、第III相と開発が進むに従い増えていくものである。第I相以降に進むかどうかはきわめて大きな経営判断となる。その際、将来の売り上げをこの時点である程度保証されているならば、それがあまりに多額ではなくとも、前向きな経営判断がしやすい。第I相以降に進む意思決定の時点で、開発費用や収益性に関する高い予見可能性が必要であると考ええる。

次に、薬剤耐性菌感染症に対する治療薬ならではの、従来の枠組みを超えた、時には大胆とも思えるアプローチも必要ではないだろうか。きわめて限定された患者を対象にした薬剤であること、また、抗菌薬であることを鑑みたくうえで、通常の抗菌薬と同じではない開発アプローチも視野に入れる必要がある。まずは、欧米ではいわゆる“streamlined development”とも呼ばれている開発戦略である。例えば、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）、多剤耐性緑膿菌（MDRP）、多剤耐性アシネトバクター（MDRA）などを念頭に置いた場合、抗菌薬は「菌」を対象としていることを念頭に置き、その薬剤の特徴を捉えつつ、従来とは異なる臨床データパッケー

ジの構築も可能になると考えている。個人的見解であるが、承認に最低限必要なデータとは、例えば、臨床分離株の感受性データ、PK/PDデータ、組織移行性データ、一定の安全性評価データベース、そして、必ずしも統計的な検証までは求めず、その薬剤の効果が示せるようなある程度の臨床の有効性データ等を考えている。また、薬剤耐性菌感染症の発生はまれかつ散発的であることから、臨床試験において感染部位（臓器）別の組入れ予定例数をあらかじめ治験実施計画書に規定したとしても、それを達成することは現実的には非常に困難である。さらに、先にも述べたように、抗菌薬が作用するのは「菌」に対してであるため、その効果は基本的に臨床分離株の感受性試験をはじめとする非臨床試験でも確認可能であり、加えて組織移行性のデータで、その薬剤が効果を発揮することが期待される臓器への移行性に問題ないことが確認されるのであれば、適応症は、感染部位（臓器）ごとに与えるのではなく、菌種ごとに「各種感染症」とする方向性が望ましいと考える。

最後に、企業の立場として申し上げにくいものの、規制当局の判断ならびに医療現場の受け入れについても、ある程度のリスクを取る姿勢が世界的なコンセンサスとなり、かつ予見可能となる必要性もあると考えている。規制当局は、このようなタイプの薬剤の承認において最低限必要とされるデータ要件の方針を示したうえで、限定されたデータで承認し、医療現場ではそのような限定されたデータで承認された薬剤を受け入れるということも、必要ではないだろうか。このような非常に限定されたデータでの一定のリスクを許容したうえでの承認である以上、市販後に得られるデータの収集および評価が非常に重要となってくるが、すべてを一企業のみで行うのは困難である。開発時から市販後にわたり継続して、有効性、安全性および感受性データ等を収集し集約することが重要であり、それを公共財として捉え、感受性サーベイランス等のインフラやレジストリー体制を整備するなどして、常に情報が最新にアップデートされ、かかわるステークホルダーが共有し、いわば、仮免許で世に出した薬剤を皆で大事に育てていくような意識が醸成される世の中になることを願う。市販後の適正使用推進に関しては、医療現場、学会、規制当局、企業、メディア等の、すべての人

たちの協力が必要不可欠であると考えている。

おわりに

近年、種々の耐性菌の出現と蔓延が世界的な問題となっている。日本でも行政当局により AMR に関するアクションプラン策定をはじめとする、産官学が相互に協力し合う前向きな機運が高まってきており、そのなかには、薬剤耐性菌感染症を対象とする治療薬の開発促進も含まれている¹⁸⁾。研究開発主導型製薬会社の日本組織でグローバル開発にかかわる一人として、この機運を逃すことなく、耐性菌に関する新薬開発を促進していきたいと考えている。

薬剤耐性菌感染症の発生頻度はきわめて低く散発的であることから、臨床試験を実施する場合には、対象となる患者数はきわめて限られるうえ、あらかじめどの治験施設で症例が発生するかを事前に予測することはほぼ不可能である。そのため、このようなタイプの薬剤開発においては、従来の枠組みを超えた適切なアプローチを継続的に検討することも必要ではないかと考えている。本稿の内容はあくまでも一個人からの提案として受け止めていただくと幸いである。

薬剤耐性菌感染症を対象とする治療薬は、公衆衛生上の重要な公共財であり、わが国でこのような薬剤の開発を促進するには、政策的な配慮も重要であることから、大きな視点で複数のパズルを適切に組み合わせるようなアプローチが必須である。学会・国・企業の協力があるからこそ、初めて世の中に対するわれわれの責務を果たすことができる。この執筆を通じ、市販後の適正使用推進に関しては、医療現場、学会、規制当局、企業、メディア等のすべての人たちの協力が必要不可欠であるという認識を新たにするとともに、企業の立場として日頃皆様方からいただいている多大なるご協力に感謝し、結びとさせていただきます。

謝 辞

本稿の内容は、第 65 回日本化学療法学会学術集会シンポジウム 17 で発表したものである。本講演の機会をいただいた会長の草地信也先生、ならびに司会の佐藤淳子先生および平井敬二先生、同講演の内容を本誌の総説として発表する機会を与えていただいた編集委員長の舘田一博先生のご高配に深く感

謝する。

利益相反自己申告：著者は MSD 株式会社の社員であり、Merck の株式を所有している。

文献

- 1) 渡辺 彰, 舘田一博: 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/souyakusokusin.html>
- 2) The Infectious Diseases Society of America: FACTS ON ANTIBIOTIC RESISTANCE. April 2013 [Internet]. Available from: www.idsociety.org/AntibioticResistanceFactSheet-April2013.pdf
- 3) Tufts Center for the Study of Drug Development. Tufts university: Outlook 2016 [Internet]. Available from: <http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Outlook-2016.pdf>
- 4) Hay M, Thomas D W, Craighead J L, Economides C, Rosenthal J: Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 40-51
- 5) Tufts Center for the Study of Drug Development. Tufts university: Outlook 2013 [Internet]. Available from: <http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Outlook-2013.pdf>
- 6) U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry. Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment. DRAFT GUIDANCE. Revision 2. January 2014 [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm123686.pdf>
- 7) U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry. Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment. DRAFT GUIDANCE. Revision 2. May 2014 [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm234907.pdf>
- 8) European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP): Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. EMA/CHMP/351889/2013. October 24, 2013 [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf

- 9) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知：抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて（平成29年10月23日薬生薬審発1023第3号）[インターネット]
<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>
- 10) U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases. Guidance for Industry. August 2017 [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM359184.pdf>
- 11) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：抗菌薬開発促進に向けたEMA-FDA-PMDA 対面会合について [インターネット]
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/outline/0033.html>
- 12) World Health Organization: Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow. World Health Day. April 7, 2011 [Internet]. Available from: <http://www.who.int/world-health-day/2011/en/>
- 13) World Health Organization: Global action plan on antimicrobial resistance. 2015 [Internet]. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/>
- 14) Infectious Diseases Society of America: The 10 ×20 initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. Clin Infect Dis 2010; 50: 1081-3
- 15) Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011, H.R. 2182, 112th Cong., 1st Sess. (2011). Available from: <https://www.congress.gov/112/bills/hr2182/BILLS-112hr2182ih.pdf>
- 16) The Center For Disease Dynamics, Economics & Policy: Recent FDA Antibiotic Approvals: Good News and Bad News. March 12, 2015 [Internet]. Available from: https://www.cddep.org/blog/posts/recent_fda_antibiotic_approvals_good_news_and_bad_news/
- 17) 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—. 日治療会誌 2016; 64: 131-7
- 18) 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 [インターネット]
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/yakuzai_honbun.pdf

The current status and the future prospects in development of new drugs for antimicrobial resistant infections from the global view point

Hiromichi Shirasawa

Japan Development, MSD K.K., 1-13-12 Kudan-kita, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

Therapeutic products active against infections due to antimicrobial resistant pathogens is an important public property for public health in which we can fulfil our obligation to society only after close collaboration among academia, government, and the pharmaceutical industry. Globally, there has been a long-term conflict with the related stakeholders, resulting in stagnation in new drug development that led most pharmaceutical companies to exit from the field of research and development (R&D) for antimicrobial agents.

However, with an increase in social demand and urgent need for action to combat antimicrobial resistance (AMR), government-led stronger measures and policies regarding R&D, review for marketing approval, market exclusivity, and drug price have recently been implemented in the United States and Europe in order to encourage R&D. As a result, new drug development and marketing approvals for antimicrobial agents are gradually emerging again. However, in Japan, although issues on antimicrobial resistant pathogens have been reported sporadically, fortunately the issues have not been recognized as major threats for a long time due to consolidated infection control and being an island country separated geographically from others.

As the flow of people from and to Japan became more active, news reports on pandemic infection became more common, and with immunocompromised hosts at medical institutions are growing in number, Japan has now reached a critical point that it must be sufficiently prepared for fighting AMR. Under such circumstances, Japan that once played a role as the global leader in the development of antibacterial agents, has established the “National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR)” in April 2016, as a national strategy. The time is ripe to strongly enhance government-industry-academia cooperation to fight against AMR.

As a member of a Japanese organization involved in global drug development for a research and development oriented pharmaceutical company, I consider the opportunity of this high momentum should not be missed to steadily promote new drug development against AMR. This paper describes the current status and the future prospects in development of new drugs for antimicrobial resistant infections.