

# *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 治療薬の最新知見

森 伸晃

国立病院機構東京医療センター総合内科・感染症センター\*

受付日：2018年9月18日 受理日：2018年11月28日

2000年以降 *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI) は欧米を中心にその罹患率や死亡率の高さから問題となり、医療関連感染症として問題となっている。これまで CDI の治療薬は、metronidazole (MNZ) と vancomycin (VCM) の2薬剤だけであったが、近年新規抗 CDI 薬や非薬物療法である糞便移植療法 (FMT) など新規治療法の開発や臨床試験が行われるようになり、その成果が報告されている。わが国では、この1年間で fidaxomicin (FDX) と bezlotoxumab の2薬剤が新たに販売承認された。第3の抗 CDI 薬としてすでに欧米で使用されている FDX は、RNA ポリメラーゼによる転写を阻害することにより効果を発揮するマクロサイクリック抗菌薬である。芽胞形成抑制効果を認め、臨床試験では VCM と比較して治療効果は非劣性で、再発率の低いことが報告されている。またトキシン B に対するヒトモノクローナル抗体である bezlotoxumab は臨床試験においてプラセボに比べて再発率が低いことを示した。またその他にも現在 cadazolid, surtomycin, ridinilazole, ramoplanin, LEF571, CRS3123 など複数の新規抗 CDI 薬の臨床試験が行われている。これらの薬剤は共通して経口抗菌薬であり、腸管からはほとんど吸収されず腸管内で高濃度に達するという特徴を有している。さらに近年 FMT が良好な治療成績をあげていることから RBX2660 や SER109 などの生菌を利用した薬剤の有用性も報告されている。これら CDI に対する新規治療法の確立は待たれるところであるが、その一方でわが国の CDI に関する疫学データは不十分であり、実際にどのような治療が行われ、その治療成績がどのようなのかはよくわかっていない。そのため新規治療法も含めて今後どのような治療戦略をたてていくかということについては議論していく必要がある。

**Key words:** *Clostridioides (Clostridium) difficile*, antimicrobial agent, fidaxomicin, bezlotoxumab

## はじめに

1978年に Bartlett らにより *Clostridioides (Clostridium) difficile* が抗菌薬関連腸炎の原因として報告されて以来<sup>1)</sup>、約40年間 *C. difficile* 感染症 (CDI) に対する治療薬は metronidazole (MNZ) と vancomycin (VCM) の2薬剤のみであった。2000年代前半に欧米を中心に広がった強毒素産生株 (BI/NAP1/027) の出現以降、罹患率の増加や高い死亡率が報告されるようになり<sup>2)</sup>、Centers for Dis-

ease Control Center and Prevention (CDC) は CDI を最も脅威となる感染症の一つとして通達した。近年 CDI に対する新規薬物療法や非薬物療法 [糞便移植療法 (FMT) など] の開発や臨床試験が行われるようになり、その成果が報告されている。本稿は2017年11月に行われた第64回日本化学療法学会東日本支部総会・第66回日本感染症学会東日本地方会学術集会合同学会にて行われたシンポジウム“*C. difficile* 感染症の最新知見—*C. difficile* 感染症の治療—”にて発表した内容の一部加筆し、FMT

\*東京都目黒区東が丘2-5-1

を除く新規薬剤を用いた CDI 治療に関して述べていくこととする。

### I. C. difficile 治療の現状—各国 CDI ガイドライン—

現在各国の学会を中心に CDI ガイドラインが発行されている<sup>3-7)</sup>。それらに記載されている治療方法は概ね共通しており、まずは不必要な抗菌薬の使用を中止すること、そして適切な補液や電解質の補正、抗腸管運動薬の中止、制酸薬（ヒスタミン H2 拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬）の中止を検討し、非重症例には MNZ を、重症例には VCM の内服もしくは VCM の内服に加えて MNZ の静注もしくは VCM の注腸を行うことが推奨されている。また治療効果を比較したメタアナリシスにて非重症例では MNZ と VCM の臨床効果は変わらないが<sup>8)</sup>、重症例では治癒率や副作用の少なさにおいて MNZ は VCM に比べて劣ることが報告されている<sup>9-12)</sup>。さらに 2018 年に発表された米国感染症学会・米国病院疫学会 (Infectious Diseases Society of America : IDSA/Society for Healthcare Epidemiology of America : SHEA)<sup>3)</sup> とカナダ (Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases : AMMI)<sup>13)</sup> の CDI ガイドラインでは、第一選択薬がこれまでの MNZ から VCM に変更され、代替薬は後述する新規抗 CDI 薬である fidaxomicin (FDX) となり、MNZ は VCM や FDX がアレルギーや費用の面で使用できないときに限るという位置づけに変更されている。

### II. わが国における CDI 治療の現状と課題

わが国で CDI に対して MNZ や VCM がどのように使い分けられているのかはよくわかっていないが、MNZ や VCM の使用割合についてはいくつかの報告がある。2010~2011 年に国立病院機構 47 施設にて行われた多施設共同研究<sup>14)</sup>では、CDI に対する初期治療薬は、MNZ が 25.6% (237/924 人)、VCM が 46.8% (433/924 人) であり、約半数の症例で VCM が選択されていた。またこの研究では無治療に比べて VCM による治療は死亡のリスクを減らすことが報告されている。ただしわが国で MNZ が CDI の治療薬として承認されたのが、経口薬は 2012 年、静注薬は 2014 年であることを加味する必要がある。加えて 2013 年 12 月から 2014 年 3 月に 28 の国公立大学病院で行われた CDI の分子疫学調査<sup>15)</sup>では、MNZ

が 40.9% (88/215 人)、VCM が 37.7% (81/215 人) であり、治療失敗は 3 例でいずれも MNZ 使用患者であった。これらの結果からは、MNZ と VCM はほぼ同じ割合で使用されていることが推測される。また MNZ や VCM の用法用量にばらつきがあることや<sup>16)</sup>、海外における既存の CDI ガイドラインが推奨する治療薬選択の遵守率は低いこと (遵守率: 33~43%)<sup>17)</sup> などの報告もされている。わが国の CDI の治療指針に関しては、JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—に加えて<sup>18)</sup>、2018 年秋に Clostridioides (Clostridium) difficile 感染症診療ガイドラインが刊行予定である (2018 年 10 月に初版発行済)。しかしながら、重症度分類は国内外で標準化されていないことや、わが国では CDI の疫学が限られていること、後述する新規薬剤の位置づけなどのエビデンスが十分でないことを考慮したうえで、今後適切な CDI マネジメントについてはさらにデータを蓄積し検討していく必要がある。

### III. わが国に導入された新規薬剤について

MNZ と VCM 以外で CDI に関する薬剤は、ここ 1 年で 2 つが承認されている。

1 つ目の薬剤は FDX である。この薬剤はすでに米国や欧州では承認使用されており、第 3 の抗 CDI 薬として位置づけられる。わが国では 2018 年 7 月に販売承認された。MNZ や VCM との特徴の比較を Table 1 に示す。FDX はマクロサイクリック系抗菌薬で、RNA ポリメラーゼによる転写を阻害する。経口薬で腸管からはほとんど吸収されず、Bacteroides 属などのグラム陰性菌や嫌気性菌に対する活性は低く狭域なスペクトラムを特徴としている。また MNZ や VCM にはない芽胞形成を抑制するという効果が報告されている<sup>19)</sup>。第三相試験では<sup>20,21)</sup>、VCM と比較して治癒率において非劣性を示し、再発率が低く、治癒維持率が高かった。FDX と VCM, MNZ の 3 薬剤の比較を行ったシステマティックレビュー<sup>22)</sup>では、FDX は VCM, MNZ それぞれに対してオッズ比 (95% 信頼区間), 0.47 (0.34~0.65), 0.42 (0.18~0.96) と低い再発率を示した。わが国で行われた臨床試験<sup>23)</sup>では、治癒維持率 (治療終了時に治癒し 28 日間再発なし) は FDX が 67.3% (70/104 人) と VCM の 65.7% (71/108 人) を上回る結果となっているが、はじめに設定した非劣性マージンには達していない。再発率に関しては、FDX

Table 1. Comparison of the characteristics of anti-Clostridioides difficile drugs

	Metronidazole	Vancomycin	Fidaxomicin
Efficacy against CDI	Yes*	Yes	Yes
Inhibition of spore production	ND	ND	Yes
Activity against gram-negative aerobes and anaerobes	High	Low	Low
Absorption from intestinal tract	Highly	Poorly	Poorly
Cost	Low	High	Very high

\* The clinical response of severe CDI to metronidazole was inferior to the response to vancomycin.

Abbreviations: CDI, Clostridioedes difficile infection; ND, no data

This table shows the characteristics of antibiotics for Clostridioides difficile from the point of view of the efficacy for C. difficile, inhibition of spore production, activity against gut microbiota, degree of absorption from the intestinal tract and cost. The new antibiotic, fidaxomicin, is a narrow-spectrum antibiotic that is the first reported antibiotic to inhibit spore production, but is expensive.

(19.5%) が VCM (25.3%) と比べて低い結果となっている。海外では薬価が高いことが指摘されているが (日本での 1 日薬価 7,887.60 円), 費用対効果に関するシステマティックレビュー<sup>24)</sup>では FDX は VCM と比べて費用対効果が高いことが報告されている。既存の薬剤に比べて狭域スペクトラムで, 再発抑制効果が期待される薬剤であるが, 今後どのような症例で使用していくかについては検討していく必要がある。

もう 1 つは 2017 年 9 月に販売承認された bezlotoxumab である。これは C. difficile のトキシン B に対するヒトモノクローナル抗体であり, CDI 再発予防を目的としている。第二相試験<sup>25)</sup>では, MNZ もしくは VCM の治療に加えてトキシン A とトキシン B のヒトモノクローナル抗体を投与することによりプラセボに比べて有意な再発率の低下を認めた (7% vs 25%, p<0.001)。第三相試験<sup>26)</sup>では, トキシン A とトキシン B の抗体, トキシン A 抗体, トキシン B 抗体, プラセボにて CDI の発生率を比較した検討が行われ, トキシン B 抗体単独群の再発率 (17%) がトキシン A とトキシン B の抗体を併用した群の再発率 (15%) と変わらないという結果であった。この検討のサブグループ解析では, 65 歳以上, 免疫抑制状態, 重症 CDI (Zar らのスコアの項目<sup>9)</sup>: 年齢, 体温, 血清アルブミン値, 白血球数, 偽膜性腸炎や ICU 管理), アジア・パシフィック地域の患者にて再発予防効果がみられている。また in vitro で PCR リボタイプ 001/072, 002, 003, 012, 014, 017, 018, 023, 027, 052, 053, 063, 077, 078, 081, 087, 106, 198, 396 においてトキシン B による細胞障害作用抑制効果がみられた。なお, わが国で多く分離される PCR リボタイプ (018, 369,

002, 014) もこの中に含まれている。これらをふまえ添付文書上は, 免疫不全状態, 重症 CDI, 強毒株 (PCR リボタイプ 027, 078, 244), 過去 3 回以上の既往歴, その他の理由により重症化または再発のリスクが高いと判断できる場合にいずれかに該当する患者が対象となっている。一方で, 1 回の投与でどれくらいの期間効果が持続するのか, 費用対効果に見合った効果が得られるのか (1 瓶 330,500 円) など今後データの蓄積が必要である。

#### IV. その他臨床試験中の薬剤

CDI に対する有用な治療法として抗菌薬, FMT, 免疫学的薬剤 (ワクチンや抗体), 非トキシン産生 C. difficile などがあげられている<sup>27)</sup>。その中で現在複数の新規抗 C. difficile 薬の臨床試験が行われている<sup>28-31)</sup> (Table 2)。これらの薬剤は共通して経口抗菌薬であり, 腸管からはほとんど吸収されず腸管内で高濃度に達するという特徴を有している。さらに表中に記していないが CRS3123, DA-2969b, NVB 302, thuricinCD, lactin3147, auranofin, acyldepstipeptide などの薬剤の研究もすすめられている。これらの中で第三相試験が終了しているのは surotomycin と cadazolid である。Surotomycin は daptomycin に類似したカルシウム依存性の細胞膜の脱分極を促す半合成のリポペプチドである。トキシンや芽胞に対する効果はないが, 腸管からはほとんど吸収されず腸管内で高濃度に達し, time killing assay にて MNZ や VCM と比較して殺菌性のあることが示されている。2 つの第三相試験<sup>32, 33)</sup>のうち, 1 つの試験で VCM に非劣性を示している。また 50 日目までの再発抑制効果に関して VCM と比較して surotomycin が優位であるという結果が出ている。しかしながら 1 つの試験で非劣性を示せなかったた

Table 2. Characteristics of novel anti-Clostridioides difficile drugs

Drugs	Mode of action	Chemical structure	MIC ranges (mg/L)	Sporulation inhibition	Toxin inhibition	Phases of clinical research	Clinical Trials gov. identifier
Cadazolid	DNA and protein synthesis inhibition	A quinolone phacophore incorporated in an oxazolidinone ring	0.06–0.25	Yes	Yes	III	NTC01987895, NCT01983683
Surotomycin	Calcium-dependent cell membrane depolarizing agent	13-amino acid semisynthetic lipopeptide	0.125–0.25	No	No	III	NCT01598311, NCT01597505
Ridinilazole	DNA synthesis inhibition	Heterocyclic antibacterial	0.125–0.25	Yes	Yes	II	NCT02784002
LFF571	Bacterial protein synthesis disruption by inhibition of elongation factor Tu	Thiopeptide antibiotic	0.06–0.5	No	Yes	II	NCT01232595
Ramoplanin	Indirect inhibition of peptidoglycan biosynthesis	Glycolipodepsipeptide	0.25–0.5	Yes	No	II	NCT02106338, NCT01551004

A list of novel drugs against *Clostridioides difficile* in the clinical trial phase is shown. These are orally administered drugs and have different mechanisms of action.

め、メルク社は surotomycin の開発中止を決定している。一方、Cadazolid は、fluoroquinolone を中心にオキサゾリジノン環が周囲を取り囲む構造をしている。作用機序はタンパク合成阻害であり、トキシン A とトキシン B や芽胞形成を阻害する。VCM 耐性腸球菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌や嫌気性菌に対して活性をもっている。Linezolid や moxifloxacin に対して高い MIC を示す臨床分離株でも cadazolid の MIC は低値であった<sup>34)</sup>。2つの第三相試験 [IMPACT (IM1)・(IM2)] の結果は、第 28 回 European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2018 年) で発表され、そのうち 1 つの試験で VCM に対して非劣性が証明された。フォローアップ 1 カ月間の治癒維持率に関しては cadazolid が優位であったが統計学的な差はみられていないことも報告されている。またすでに他の微生物に対して効果を認めている fusidic acid や rifaximin, tigecycline, nitazoxanide などを用いて CDI に対する臨床試験も行われている。新規薬剤と既存の MNZ や VCM との効果と比較した研究は数多くあるが、最近ネットワークメタアナリシスを用いて新規薬剤を含めた抗 CDI 薬を比較した検討<sup>35)</sup>が行われた。それによると 13 薬剤 (MNZ, VCM, FDX, tolevamer, surotomycin, rifaximin, nitazoxanide, cadazolid, ridinilazole, teicoplanin, fusidic acid, bacitracin, LFF571) のうち初回もしくは 1 回までの再発 CDI に対する長期

間治癒率に関して高いエビデンスレベルなのは FDX であった。

近年 FMT の再発抑制効果から、腸内細菌叢の多様性に注目が集まっている。そこで腸内細菌叢を活かした薬剤についても開発がなされ、RBX2660 (標準化した腸内細菌叢の懸濁液) や SER109 (精製した Firmicutes の芽胞) などの有用性についても報告されている<sup>28, 31, 36)</sup> (Table 3)。また予防を目的に不活化トキシンを標的としたワクチンが開発されているが、第三相試験まで進んでいた Cdiffence は中止となっており、他のワクチンの結果が待たれる。Ribaxamase は静注  $\beta$  ラクタム系抗菌薬を投与する際に服用することにより、小腸内に分泌される  $\beta$  ラクタム系抗菌薬を分解するというこれまでの薬剤にない特徴をもっている。また近年ナノボディと呼ばれる単一ドメイン抗体が注目されている。通常抗体は重鎖と軽鎖からなっているが、ラクダの抗体の中に 1 種類の重鎖で構成された抗体がある。この抗体を断片化し、特有の変領域だけを残したものはナノボディと呼ばれ、通常の抗体よりも結合親和力が高く、熱や極端な pH などにも強く、安定性の高い可溶性タンパク質としてさまざまな研究に用いられている。このナノボディを用いて *C. difficile* の surface layer protein を標的とした研究もなされており、今後の進展が期待される<sup>37)</sup>。



Table 3. Other anti-CD drugs

Drugs	Characteristics	Types	Phases of clinical research	Clinical Trials gov. identifier
Cdiffence	Formalin-inactivated toxin A and B from <i>C. difficile</i> (VPI10463)	Vaccine	III	NCT01887912
SER-109	Firmicutes in spore form from the healthy donors	Live therapeutics drug	III	NCT02437500
RBX2660	Standardized microbiota-based drug	Live therapeutics drug	III	NCT03244644
Ribaxamase	Class A oral $\beta$ -lactamase	$\beta$ -lactamase	II	—
VLA84	Recombinant fusion protein of toxin A and B binding regions	Vaccine	II	NCT02316470
<i>C. difficile</i> vaccine	Genetically modified and chemically treated recombinant vaccine	Vaccine	II	NCT02561195, NCT02117570
VP20621	Orally administered non-toxicogenic <i>C. difficile</i> (M3)	Live therapeutics drug	II	NCT01259726
DAVI32	Non specific absorbent which can irreversibly capture antibiotics in the late ileum and colon	Activated charcoal	I	—
CDVAX	Oral vaccine consisting of recombinant spores of the bacterium <i>Bacillus subtilis</i>	Vaccine	I	—
SER-262	Twelve different types bacteria in spore form	Live therapeutics drug	I	—

おわりに

これまで CDI に対する治療薬は 2 薬剤しかなかったが、近年新たな治療選択肢が増えてきた。特に既存の薬剤にはない特徴を有しており、今後 CDI のマネジメントが変わる可能性がある。その一方で、わが国の CDI に関する疫学データはまだ不十分であり、新規治療法も含めてどのような治療戦略をたてていくかということについては今後議論していく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- Gorbach S L, John G, Bartlett: Contributions to the discovery of *Clostridium difficile* antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2014; 59 (Suppl 2): S66-70
- Pépin J, Valiquette L, Alary M E, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al: *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004; 171: 466-72
- McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, et al: Clinical PRACTICE GUIDELINES for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018; 66: 987-94
- Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthakrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al: Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013; 108: 478-98
- Sartelli M, Malangoni M A, Abu-Zidan F M, Griffiths E A, Di Bella S, McFarland L V, et al: WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg 2015; 10: 38
- Trubiano J A, Cheng A C, Korman T M, Roder C, Campbell A, May M L A, et al: Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand. Intern Med J 2016; 46: 479-93
- Debast S B, Bauer M P, Kuijper E J, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl 2): 1-26
- Igarashi Y, Tashiro S, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K, Ohge H, et al: Oral vancomycin versus metronidazole for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect Chemother 2018; 24: 907-14
- Zar F A, Bakkanagari S R, Moorthi K M L S T, Davis M B: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45: 302-7
- Musher D M, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al: Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. Clin Infect Dis 2005; 40: 1586-90
- Pépin J, Alary M E, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, et al: Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2005; 40: 1591-7
- Johnson S, Louie T J, Gerding D N, Cornely O A, Chasan-Taber S, Fitts D, et al: Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis

- 2014; 59: 345-54
- 13) Loo V G, Davis I, Embil J, Evans G A, Hota S, Lee C, et al: Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada treatment practice guidelines for *Clostridium difficile* infection. Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada 2018; 3: 71-92
  - 14) Takahashi M, Mori N, Bito S: Multi-institution case-control and cohort study of risk factors for the development and mortality of *Clostridium difficile* infections in Japan. BMJ Open 2014; 4: e005665
  - 15) Tokimatsu I, Shigemura K, Osawa K, Kinugawa S, Kitagawa K, Nakanishi N, et al: Molecular epidemiologic study of *Clostridium difficile* infections in university hospitals: Results of a nationwide study in Japan. J Infect Chemother 2018; 24: 641-7
  - 16) Yamagishi Y, Mikamo H: Recent epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Japan. Jpn J antibiot 2015; 68: 345-58
  - 17) Kobayashi K, Sekiya N, Ainoda Y, Kurai H, Imamura A: Adherence to clinical practice guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in Japan: a multicenter retrospective study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017; 36: 1947-53
  - 18) 大西健児, 相野田祐介, 今村顕史, 岩渕千太郎, 奥田真珠美, 中野貴司: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—. 日化療会誌 2016; 64: 31-65
  - 19) Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, Nguyen L, Sonenshein A L: Fidaxomicin inhibits spore production in *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2012; 55 (Suppl 2): S162-9
  - 20) Louie T J, Miller M A, Mullane K M, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al: Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2011; 364: 422-31
  - 21) Cornely O A, Crook D W, Esposito R, Poirier A, Somero M S, Weiss K, et al: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis 2012; 12: 281-9
  - 22) Cornely O A, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi I A O: Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 2892-900
  - 23) Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, Kusachi S, Takesue Y, Miki T, et al: Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. J Infect Chemother 2018; 24: 744-52
  - 24) Burton H E, Mitchell S A, Watt M: A Systematic Literature Review of Economic Evaluations of Antibiotic Treatments for *Clostridium difficile* Infection. Pharmacoeconomics 2017; 35: 1123-40
  - 25) Lowy I, Molrine D C, Leav B A, Blair B M, Baxter R, Gerding D N, et al: Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. N Engl J Med 2010; 362: 197-205
  - 26) Wilcox M H, Gerding D N, Poxton I R, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al: Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2017; 376: 305-17
  - 27) Kocielek L K, Gerding D N: Breakthroughs in the treatment and prevention of *Clostridium difficile* infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13: 150-60
  - 28) Smits W K, Lyras D, Lacy D B, Wilcox M H, Kuijper E J: *Clostridium difficile* infection. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16020
  - 29) Bassères E, Endres B T, Dotson K M, Alam M J, Garey K W: Novel antibiotics in development to treat *Clostridium difficile* infection. Curr Opin Gastroenterol 2017; 33: 1-7
  - 30) Petrosillo N, Granata G, Cataldo M A: Novel Antimicrobials for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection. Front Med 2018; 5: 96
  - 31) Ooijevaar R E, van Beurden Y H, Terveer E M, Goorhuis A, Bauer M P, Keller J J, et al: Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 452-62
  - 32) Daley P, Louie T, Lutz J E, Khanna S, Stoutenburgh U, Jin M, et al: Surotomycin versus vancomycin in adults with *Clostridium difficile* infection: primary clinical outcomes from the second pivotal, randomized, double-blind, Phase 3 trial. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 3462-70
  - 33) Boix V, Fedorak R N, Mullane K M, Pesant Y, Stoutenburgh U, Jin M, et al: Primary outcomes from a Phase 3, randomized, double-blind, active-controlled trial of Surotomycin in subjects with *Clostridium difficile* infection. Open Forum Infect Dis 2017; 4: ofw275
  - 34) Locher H H, Seiler P, Chen X, Schroeder S, Pfaff P, Enderlin M, et al: *In vitro* and *in vivo* Antibacterial Evaluation of Cadazolid, a New Antibiotic for Treatment of *Clostridium difficile* Infections. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 892-900
  - 35) Beinortas T, Burr N E, Wilcox M H, Subramanian V: Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Infect Dis 2018; 18: 1035-44
  - 36) Martin J, Wilcox M: New and emerging therapies for *Clostridium difficile* infection. Curr Opin Infect Dis 2016; 29: 546-54
  - 37) Kandalaf H, Hussack G, Aubry A, van Faassen H, Guan Y, Arbabi-Ghahroudi M, et al: Targeting surface-layer proteins with single-domain antibodies: a potential therapeutic approach against *Clostridium difficile*-associated disease. Appl Microbiol Biotechnol 2015; 99: 8549-62

## A review of novel drug therapies for *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection

Nobuaki Mori

Department of General Internal Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, 2-5-1 Higashi-gaoka, Meguro-ku, Tokyo, Japan

The rising incidence of *Clostridioides difficile* infection (CDI) in the last two decades and the associated high mortality rate have made this infection one of the most important healthcare challenges of the current era. Until now, only two antimicrobial agents, metronidazole (MNZ) and vancomycin (VCM), have been used clinically to treat CDI. Several new antibiotics and non-antimicrobial therapies, such as monoclonal antitoxin antibodies, fecal microbial transplantation (FMT) and vaccination, are being developed to combat CDI. In Japan, fidaxomicin (FDX) and bezlotoxumab received were approved for the treatment and prevention of CDI last year. FDX, which has already been used in the US and European countries, is a novel macrocyclic antibiotic that inhibits bacterial RNA synthesis by impairing bacterial RNA polymerase activity. FDX has been demonstrated to be non-inferior to VCM for the treatment of CDI and to be more effective than VCM for reducing the recurrence rate of CDI. Bezlotoxumab is a monoclonal antibody against *C. difficile* toxin B. It has been demonstrated to substantially reduce the rate of recurrent infections as compared to placebo. Furthermore, clinical trials of novel antimicrobials, such as cadazolid, surtomycin, ridinilazole, ramoplanin, LFF571 and CRS3123, have also been conducted recently. These antimicrobial agents are orally administered and accumulate at high concentrations in the intestinal tract as they are characterized by poor absorption from the intestine. As FMT has been shown to be effective in preventing CDI recurrence, development and clinical studies of live biotherapeutic drugs such as RBX 2660 and SER109 have also been conducted. Practical application of these novel therapies is expected soon. However, the available epidemiological data on CDI in Japan are insufficient, and more data are needed. In this review, we discuss the different therapeutic agents, including the newly developed and currently available drugs, used to treat CDI.