2.2　緒言

薬剤耐性菌が世界的に増加する一方, 新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり, 薬剤耐性（AMR）対策は緊急の課題となっている。耐性菌感染症に対する有効な手段の一つは，継続的な新規抗菌薬の上市であり，新規抗菌薬の開発を積極的に進め，治療選択肢を増やすことが非常に重要である。国内では，2014 年に抗菌薬開発の必要性を訴えた 6 学会提言が発表されるなど，新規抗菌薬開発は緊急の課題として取り組まれている［新規抗菌薬の開発に向けた 6 学会提言, 2014］。

Clostridium difficile（*C. difficile*）は，嫌気性グラム陽性芽胞形成桿菌であり，院内感染や抗菌薬関連腸炎の原因として知られている。重篤な症例では，中毒性巨大結腸症，敗血症，消化管穿孔を併発するなど致死的な病態ともなりうる。米国疾病予防管理センター（CDC）では，3 カテゴリー上で最も高い「切迫したレベルの脅威のある微生物」に分類されている［CDC, 2013］。

C. difficile 感染症（CDI）の発症状況について，米国では，2000～2008 年にかけて，CDI 患者が 2.3 倍（3.82 から 8.75 症例/1000 退院患者）に増加しており［舘田, 2016］，ヨーロッパでは，2008～2009 年の調査で, 発症率が 4.1 症例/1 万入院患者/日と報告されている［舘田, 2016］。国内では，0.8～3.11 症例/1 万入院患者/日［舘田, 2016］と，欧米と比較して報告されている CDI 発症率は少ないが，CDI と適切に診断されていない症例が存在すると報告されており［Mori et al, 2015］，実際の CDI 発症率はより高いと考えられる。また，直近 5 年間（2011～2015 年）だけでも，毎年 CDI のアウトブレイクが報告されている［福岡他, 2016; 橋本他, 2016; 奥他, 2016; 若狭, 2015; 佐藤久美他, 2014; 佐藤守彦他, 2014; 森本，岡崎, 2013; 熊澤，成瀬, 2012; 鈴木他, 2012］。

CDI 関連死亡率は，ヨーロッパで 8.8%［舘田, 2016］，CDI 発症後 30 日以内の全死亡率は，欧米を中心に 9%～38%との報告がある［Mitchell & Gardner, 2012］。国内の CDI 発症後 30 日以内の全死亡率は 6.9%～15.1%［Mori et al, 2015; Honda et al, 2014; Takahashi et al, 2014］と報告されている。CDI 患者の死亡率は，加齢に伴い増加することが報告されており［Miller et al, 2010］，国内の 75 歳以上における死亡リスクが高い［Takahashi et al, 2014］ことを踏まえると，世界で最も高い高齢化率（27.3%，2016 年；内閣府）の日本において，CDI は深刻な問題になり得ると考えられる。

C. difficile の代表的なリボタイプ（RT）は国・地域ごと，また分離時期により異なる。日本では，RT018 の分離頻度が高く，RT018 によるアウトブレイクが報告されている［森, 2015］。RT018 は，binary toxin を産生しないが，toxin 産生量が多い，芽胞を形成しやすい，再燃しやすい，伝播しやすい，抗菌薬への抵抗性があるといった特徴を有し，高齢者での感染が多く報告されており［Barbanti & Spigaglia, 2016; Baldan et al, 2015］，国内外で問題となっている。

CDI 治療の抗菌薬としては，国内ではメトロニダゾール及びバンコマイシンが，欧米ではこれらに加え，フィダキソマイシンが承認されている。欧州臨床微生物感染症学会（ESCMID）のガイドライン（2014 年）［Debast et al, 2014］では，初発の非重症例にはメトロニダゾール，初発の重症例にはバンコマイシン，1 回目及び 2 回目以降の再発にはバンコマイシン又はフィダキソマイシンが推奨されている。また，2018 年 2 月に改訂された IDSA 及び米国医療疫学学会（SHEA）

の *C. difficile* に対するガイドライン［McDonald et al, 2018］では，初発及び再発（1 回目）にはフィダキソマイシン及びバンコマイシンが推奨されている。メトロニダゾールはバンコマイシンに比べ治癒率において劣っていることが報告されており［Johnson et al, 2014］，副作用として中枢神経系障害やジスルフィラム様反応等が臨床上問題となっている。また，近年，米国では感受性が低下，欧州では治療抵抗性の *C. difficile* が増加し，治療失敗する例が報告されている［Snydman et al, 2015; Kelly & LaMont, 2008］。バンコマイシンも，米国で感受性の低下が報告されており［Snydman et al, 2015］，日本でもまれではあるが，耐性菌が検出されている［Igawa et al, 2016］。バンコマイシン耐性腸球菌（VRE），バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）などの問題もあり，他の感染症治療も含めてバンコマイシンの適正使用が訴えられるなど，バンコマイシン使用量削減が求められ，治療選択肢として制限されている。さらに，抗菌スペクトルがやや広いため，両薬剤自体が CDI の原因となり得ることや正常腸内細菌叢への回復が遅いことから［Fekety, 1997］，両薬剤ともに再発が多く，根治の難しさがある。現在 CDI 治療に対し日本において上市されているメトロニダゾールやバンコマイシンでは，特に CDI の再発・難治例における十分な治療満足度が得られておらず，AMR や医療経済の観点から課題も多く，医療現場において新たな治療選択肢が求められている。

フィダキソマイシンは *Dactylosporangium aurantiacum* によって産生され，細菌 RNA ポリメラーゼ阻害作用を有する新規クラスの抗菌薬である。フィダキソマイシンの特性として，抗菌スペクトルが狭く，正常な腸内細菌叢を攪乱しにくいこと［Tannock et al, 2010; Louie et al, 2009］，芽胞形成を阻害すること［Babakhani et al, 2012］，芽胞に接着し，菌体の増殖及び toxin 産生を阻止すること［Chilton et al, 2016］，CDI 初発患者では，治療終了後の後観察時の *C. difficile* の芽胞数が，バンコマイシンと比較して大きく減少すること［Housman et al, 2016］，*C. difficile* による環境汚染を軽減すること［Biswas et al, 2015］，費用対効果が高いこと［Watt et al, 2016; Gallagher et al, 2015］が挙げられ，CDI 治療薬の新たな選択肢として医療への貢献が期待されている。フィダキソマイシンは，米国で 2011 年 5 月に，欧州で 2011 年 12 月に CDI を適応症として承認され，2018 年 2 月現在，55 の国と地域で承認されている。

今回，海外及び国内臨床試験より，国内 CDI 患者に対するフィダキソマイシンの臨床的有用性を確認したことから，適応菌種を本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル，適応症を感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）として，医薬品製造販売承認申請を行った。

2.2.1　参考文献

Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, Nguyen L, Sonenshein AL. Fidaxomicin Inhibits Spore Production in *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis. 2012;55:S162-9.

Baldan R, Trovato A, Bianchini V, Biancardi A, Cichero P, Mazzotti M, et al. *Clostridium difficile* PCR Ribotype 018, a Successful Epidemic Genotype. J Clin Microbiol. 2015;53:2575-80.

Barbanti F, Spigaglia P. Characterization of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 018: A problematic emerging type. Anaerobe. 2016;42:123-9.

Biswas JS, Patel A, Otter JA, Wade P, Newsholme W, Kleef EV, et al. Reduction in *Clostridium difficile* environmental contamination by hospitalized patients treated with fidaxomicin. J Hosp Infect. 2015;90:267-70.

Centers for Disease Control and Prevention. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013. 2013;1-112.

Chilton CH, Crowther GS, Ashwin H, Longshaw CM, Wilcox MH. Association of Fidaxomicin with *C. difficile* Spores: Effects of Persistence on Subsequent Spore Recovery, Outgrowth and Toxin Production. PLoS ONE. 2016;11:1-13.

Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. 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.

Fekety R. Guidelines for the Diagnosis and Management of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Colitis. Am J Gastroenterol. 1997;92:739-50.

福岡 夕紀, 饒平名 学, 椎木 創一. *Clostridium difficile* 関連腸炎アウトブレイクをきっかけに行った端末清掃の効果. 日本環境感染学会誌. 2016;31(suppl.):417.

Gallagher JC, Reilly JP, Navalkele B, Downham G, Haynes K, Trivedi M. Clinical and Economic Benefits of Fidaxomicin Compared to Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:7007-10.

橋本 昌宜, 古川 大輔, 小澤 豊一, 浅井 さとみ, 梅澤 和夫, 宮地 勇人, 他. トレンド分析による抗菌薬使用適正化～*Clostridium difficile* アウトブレイクを契機として～. 日本環境感染学会誌. 2016;31(suppl.):253.

Honda H, Yamazaki A, Sato Y, Dubberke ER. Incidence and mortality associated with *Clostridium difficile* infection at a Japanese tertiary care center. Anaerobe. 2014;25:5-10.

Housman ST, Thabit AK, Kuti JL, Quintiliani R, Nicolau DP. Assessment of *Clostridium difficile* Burden in Patients Over Time With First Episode Infection Following Fidaxomicin or Vancomycin. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37:215-8.

Igawa G, Casey M, Sawabe E, Nukui Y, Okugawa S, Moriya K, et al. Comparison of agar dilution and broth microdilution methods for *Clostridium difficile* antimicrobial susceptibility testing. J Glob Antimicrob Resist. 2016;43-5.

Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, 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.

Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* — More Difficult Than Ever. N Engl J Med. 2008;359:1932-40.

熊澤 史織, 成瀬 国男. クロストリジウム ディフィシルによるアウトブレイクへの取り組み. 日本環境感染学会誌. 2012;27(suppl.):314.

Louie TJ, Emery J, Krulicki W, Byrne B, Mah M. OPT-80 Eliminates *Clostridium difficile* and Is Sparing of *Bacteroides* Species during Treatment of *C. difficile* Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:261-3.

McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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. [Epub ahead of print]

Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, et al. Health Care-Associated *Clostridium difficile* Infection in Canada: Patient Age and Infecting Strain Type Are Highly Predictive of Severe Outcome and Mortality. Clin Infect Dis. 2010;50:194-201.

Mitchell BG, Gardner A. Mortality and *Clostridium difficile* infection: a review. Antimicrob Resist Infect Control. 2012;1:1-6.

森 伸晃. クロストリジウム・ディフィシル感染症の疫学. 化学療法の領域. 2015;31:26-31.

Mori N, Yoshizawa S, Saga T, Ishii Y, Murakami H, Iwata M, et al. Incorrect diagnosis of *Clostridium difficile* infection in a university hospital in Japan. J Infect Chemother. 2015;21:718-22.

森本 景子, 岡崎 千絵. 当院における CDAD アウトブレイクへの対応. 日本化学療法学会雑誌. 2013;61:100-1.

奥 由美, 藤井 奨, 倉澤 正子, 吉澤 彩, 細渕 達. クロストリディウム ディフィシル関連腸炎サーベイランス構築～アウトブレイクを経験して～. 日本環境感染学会誌. 2016;31(suppl.):416.

佐藤 久美, 結城 秀樹, 中村 守男, 三田村 敬子. 地域中核病院における *Clostridium difficile* 関連下痢症のアウトブレイク対応. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(suppl.A):238.

佐藤 守彦, 三好 良太郎, 若林 奈々, 小野 祐太郎, 萬 淳史, 坂井 かつ江, 他. クロストリディウム・ディフィシル感染の大規模アウトブレイク. 日本環境感染学会誌. 2014;29(suppl.):271.

新規抗菌薬の開発に向けた 6 学会提言. 2014.

Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV, Thorpe C, Stone S, Jenkins SG, et al. U.S.-Based National Sentinel Surveillance Study for the Epidemiology of *Clostridium difficile*-Associated Diarrheal Isolates and Their Susceptibility to Fidaxomicin. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:6437-43.

鈴木 奈緒子, 早川 恭江, 加藤 千景, 森山 誠, 片山 雅夫. 診療科体制の統合再編に伴い発生した *Clostridium difficile* 感染集団発生と ICT による早期把握と感染対策介入について. 感染症学雑誌. 2012;86:345.

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;4:1-9.

Tannock GW, Munro K, Taylor C, Lawley B, Young W, Byrne B, et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. Microbiology. 2010;156:3354-9.

舘田 一博. クロストリジウム・ディフィシル感染症. 2016.

若狭 征一郎. *Clostridium difficile* 関連下痢症アウトブレイクへの取り組みと課題. 日本環境感染学会誌. 2015;30(suppl.):335.

Watt M, McCrea C, Johal S, Posnett J, Nazir J. A cost-effectiveness and budget impact analysis of first-line fidaxomicin for patients with *Clostridium difficile* infection (CDI) in Germany. Infection. 2016;44:599-606.