

〈学術講演記録〉

新規抗菌薬を取り巻く R&D の状況 ＝研究開発を促進するインセンティブの話題を含む＝ —2018年7月6日メディカルサイエンス・セミナー 「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン5：研究/開発」—

平井敬二

杏林製薬株式会社 相談役

(2018年9月12日受付)

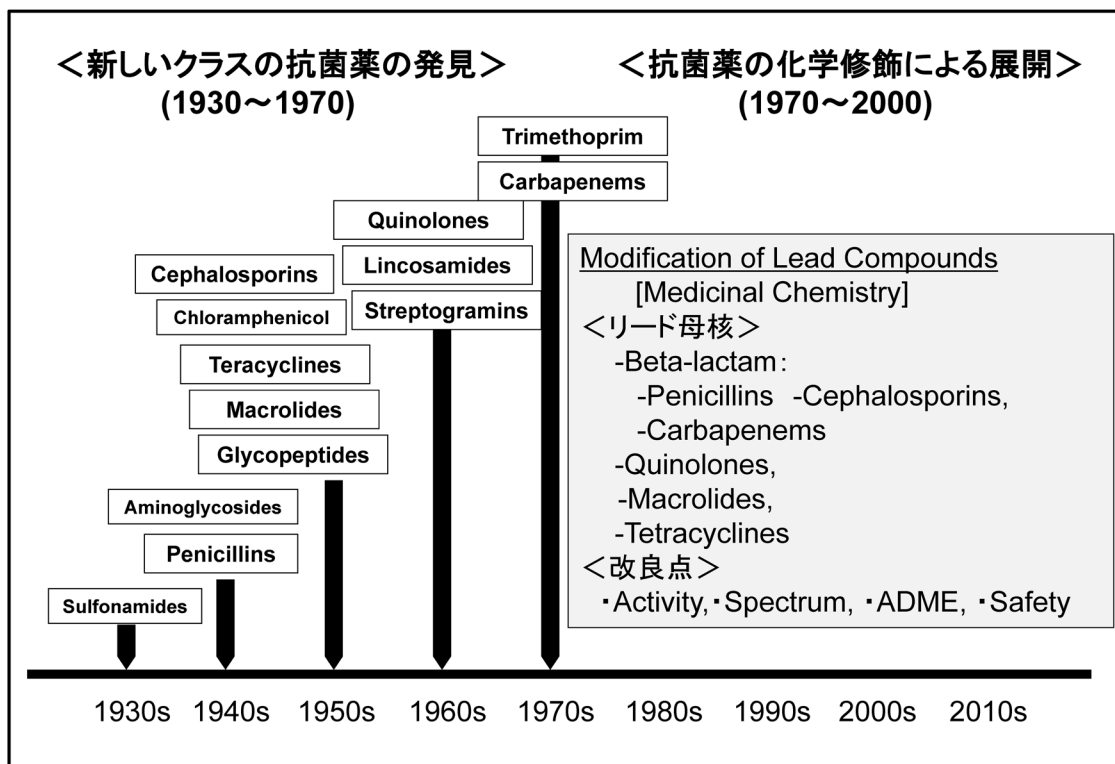
1980年代以降、抗生物質・抗菌薬（以下，“抗菌薬”）に耐性を示す細菌（薬剤耐性菌）が増加し医療分野に限らず畜産などの分野においても大きな問題となっている¹⁾。この状態が続くと手持ちの抗菌薬による感染症治療が無効になる可能性も考えられ、抗菌薬発見以前の状態（“Pre-Antibiotic”時代）に逆戻りするという危惧さえ出始めている。これらの薬剤耐性 (AMR) 菌に有効な新規抗菌薬の開発は喫緊の問題となっているが、近年多くの製薬企業が細菌感染症の研究開発から撤退し世界的に新規抗菌薬の開発が停滞している²⁾。この原因として、抗菌薬開発ビジネスの低い収益性、臨床試験（治験）の困難さ、創薬シーズ探索の難しさがあげられている。これらの課題を解決するために、グローバルで AMR 菌に有効な新規抗菌薬の研究開発への促進策（インセンティブ）が動いている。本講演では、これらの研究開発へのインセンティブの話題も含め新規抗菌薬の研究開発を取り巻く現状を紹介する。

1. 抗菌薬（抗生物質）開発の歴史

抗菌薬開発の歴史はフレミングがペニシリンを

発見した1928年から始まった。（このペニシリンが実際に感染症治療に使用されたのは、フローリーとチェインがペニシリンの精製・単離に成功した1940年である）。1935年にはドマークがプロントジルをマウスに投与するという研究からサルファ剤のオリジンである Sulfonamide を見出し、合成抗菌薬による細菌感染症治療の第一歩が始まった。その後、ワックスマンは1943年に土壤から分離した放線菌が産生する抗菌物質“Streptomycin”を発見した（ワックスマンが世界で初めて“Antibiotic・抗生物質”という言葉を提唱した）。ストレプトマイシンの発見以降、多くの製薬企業が土壤サンプルから大規模なスクリーニングを行い、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシンや種々のアミノ配糖体系抗生物質、セファロsporin、バンコマイシンなどが次々と見出され1970年後半にはカルバペネムも発見された³⁾。合成抗菌剤では、サルファ剤の開発以降1960年代にナリジクス酸、1970年代にはトリメトプリムが発見された。このように1970年代後半まで多くの新しいクラスの抗菌薬が見出され、「抗菌薬開発の黄金時代」とも呼ばれ

図1. 抗菌薬開発の歴史：「抗菌薬開発の黄金期（1930～1970）」から「抗菌薬の化学修飾による発展期（1970～2000）」への変遷



た³⁾。その後、1970年代後半から2000年までの抗菌薬の研究開発はこれらの化合物をリード（母核）とした化学修飾研究（メディシナルケミストリー研究）が主流となり、より強い抗菌活性、より幅広い抗菌スペクトル、良好なPK（体内動態）プロファイル、より優れた安全性を示す化合物の創製を目指した研究開発が進められた。各クラス（β-ラクタム剤、キノロン、マクロライド、テトラサイクリン）とも第一世代から第二、第三世代の改良品が開発され、セファロスポリンやキノロンでは第四世代と呼ばれる新薬も登場した³⁾。抗菌薬開発は1980年代がピークとなり、この10年間に非常に多くの新規抗菌薬が承認された^{2,3)}。これらの新規抗菌薬は臨床の場で汎用され、近代医療に大きな貢献をした。

2. 耐性菌の出現と蔓延

次々と開発された抗菌薬は臨床現場で有用性を示し医療に大きく貢献したが、その使用量の増加に伴い1980年代後半からこれらの抗菌薬が効かないMRSA（メチシリン耐性ブドウ球菌）や多剤耐性緑膿菌、耐性淋菌などの薬剤耐性（AMR）菌の出現と増加が臨床現場で大きな問題となってきた¹⁻⁴⁾。

WHOはこのようなAMR菌の増加・蔓延というグローバルでの危機に対して、2011年のWorld Health Dayに「Antimicrobial Resistance: No Action Today, No Cure Tomorrow」という警告を出し、AMR対策として、抗菌薬の適正使用（人・動物への使用）、薬剤耐性菌のサーベイランスの

拡充・強化, アクティブな感染予防と制御, さらに耐性菌に有効な新しい抗菌薬, ワクチン, 診断薬の開発促進の必要性を世界に向かって訴えた⁵⁾。

2013年には, 米国疾患予防管理センター (CDC) も「Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013」というレポートを出した⁶⁾。このレポートでCDCは, 緊急の対応を要する (Urgent) 耐性菌として, クロストリジウム・ディフィシル, 「悪夢の細菌」と呼ばれるカルバペネム耐性腸内細菌 (CRE) と薬剤耐性淋菌を, 重大で深刻な (Serious) 耐性菌として多剤耐性アシネトバクター, ESBL (Extended-spectrum Beta-lactamase) 産生腸内細菌, VRE, MRSA, 多剤耐性緑膿菌などをリストアップした。WHOも2017年に「Prioritization of Pathogens to Guide Discovery, Research and

Development of New Antibiotics for Drug-resistant Bacterial Infections, including Tuberculosis」というレポートを発表し, 薬剤耐性菌としてCriticalな菌種としてCDCと同様カルバペネム耐性アシネトバクター, カルバペネム耐性緑膿菌, CRE, ESBL産生腸内細菌をリストアップしている⁷⁾。これらのリストからも窺えるように今後はグラム陽性菌のMRSAやVREよりもグラム陰性菌のAMR菌に有効な抗菌薬の開発が強く望まれている。

さらに, CDCのレポートではAMR感染症による死亡数は米国でも2万3千人に達し, 経済的損失も2兆円を超えると報告している⁶⁾。一方, O'Neillらの報告によると, AMR菌に起因する感染症による死亡数は2013年時点で低く見積もっても世界で70万人にのぼり, 今後何も対策を行

表1. 現在世界で問題となっている薬剤耐性 (AMR) 菌リスト

| Bacteria (WHO category) | WHO (2017) | CDC (2013) |
|--|------------|--|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> , carbapenem-R | Critical | Serious (MDR) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , carbapenem-R | Critical | Serious (MDR) |
| <i>Enterobacteriaceae</i> , carbapenem-R, 3 rd -gen ceph-R (ESBL+) | Critical | Urgent (carbapenem-R) Serious (ESBL+) |
| <i>Enterococcus faecium</i> , vancomycin-R | High | Serious |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-R, vancomycin-I/R | High | Serious (MRSA) Concerning (VRSA) |
| <i>Helicobacter pylori</i> , clarithromycin-R | High | |
| <i>Campylobacter</i> spp., fluoroquinolone-R | High | Serious |
| <i>Salmonellae</i> spp., fluoroquinolone-R | High | Serious |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , 3 rd -gen ceph-R, fluoroquinolone-R | High | Urgent |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , penicillin-NS | Medium | Serious |
| <i>Haemophilus influenzae</i> , ampicillin-R | Medium | |
| <i>Shigella</i> spp., fluoroquinolone-R | Medium | Serious |
| <i>Clostridium difficile</i> | | Urgent |
| <i>Candida</i> spp. fluconazole-R | | Serious |
| <i>M. tuberculosis</i> , drug-R | | Serious |
| Group A <i>Streptococcus</i> , erythromycin-R) | | Concerning |
| Group B <i>Streptococcus</i> , clindamycin-R) | | Concerning |

*CDC リスト (2013)⁶⁾ と WHO リスト (2017)⁷⁾

**R: resistance, I: intermediate, NS: non-susceptible

***3rd-gen ceph-R: 第三世代セファロスポリン耐性

わなければ2050年にはAMR感染症による死亡数が1,000万人に達し、その大半はアジア、アフリカで発生すると予測している⁸⁾。

3. 現状における新規抗菌薬開発の課題

CDC, WHO共に重要なAMR対策として、1) 感染の予防、制御と薬剤耐性の伝播の抑制、2) 耐性菌の動向把握(サーベイランス)の強化、3) 現有の抗菌薬の適正使用、さらに4) 新規抗菌薬、新規ワクチンと診断法の開発促進をあげている^{5,6)}

このようなAMR対策アクションはグローバルレベルでの推進が必要であり、特にAMR菌に有効な新規抗菌薬の開発は喫緊の課題となっている。しかし、2000年以降多くの製薬企業が抗菌薬の研究開発から撤退し、新規抗菌薬の開発パイプラインが枯渇しているのが現状である^{2,4)}。1980年~1990年代は前述したように、 β -ラクタム薬(セファロスポリン、カルバペネム)、キノロン薬、マクロライド、テトラサイクリンなどの各種誘導体が開発され、数多くの新規抗菌薬が米国、国内で承認され市場に登場していた。しかし、2000年を境目に承認される新規抗菌薬の数が激減してきている²⁾。これはAMR菌に有効な抗菌薬開発には、1) 低い収益性(事業性)、2) AMR菌を対象とした臨床開発(治験)の困難さ、3) 新規の魅力的な創薬ターゲット、シーズの枯渇、という3つの大きなビジネス面、サイエンス面での課題があり、企業内で新規抗菌薬の開発優先度が低くなったことが誘因と考えられている^{2,4,8,9)}。

抗菌薬開発の収益性(事業性)が他の薬効群の医薬品に比べ劣る理由として、急性期疾患である感染症治療では投与期間が数年~数十年となる慢性疾患(糖尿病、高血圧、高脂血症)に比べ非常に短い、耐性菌の出現を抑える為に適正使用(Antibiotic Stewardship Program)が推奨され使用が制限される、抗ガン剤のように高薬価が望めな

い、さらに臨床試験のコストの高騰などの要因があげられている^{4,8,9)}。

臨床開発(治験)においては、AMR菌による感染症は限られているため治験での症例数の確保が極めて難しいため臨床試験は広い地域(グローバル)での実施が必須となり、開発コストも高騰化する。さらに少数例での臨床試験のため収集できる有効性、安全性データも限定的となるという課題もある。これらの問題の解決には、国際的にハーモナイズした新たな臨床開発ガイドラインの策定や審査承認条件の改定などの検討が必要であり、臨床開発ステージにおける効果的な促進策は開発コスト低減の面からも重要な要因となっている^{9,10)}。

創薬研究に関する問題点では、新しいクラスのリード化合物と創薬シーズの枯渇があげられる、と同時に従来行ってきた化学修飾手法による抗菌薬創製のアプローチでの限界も見え始めている。抗菌薬の新規創薬ターゲットや新しいクラスの化合物探索について2000年以降多くの製薬企業が積極的に取り組んできた。しかし、Genomic解析技術などの最新技術を組み合わせた新規ターゲット探索や数10万~数100万の化合物ライブラリーを用いたHigh Throughputスクリーニング(HTS)などに取り組んだが期待した結果は得られなかった¹¹⁾。Payneらは大規模なHTSでの結果から、スクリーニングに用いる化合物ライブラリーのダイバーシティとグラム陰性菌の外膜透過性が新規抗菌薬探索の大きなハードルとなっていると述べている¹¹⁾。これらの課題克服のために、抗菌薬探索には従来HTSに用いていた化合物ライブラリーとは異なるダイバーシティを持つ化合物(天然物化合物など)でのスクリーニング、グラム陰性菌の外膜透過性を克服する探索研究などが重要になりそうである^{4,11)}。

一方、新しい感染症薬の創薬アプローチとして、既存の抗菌薬と併用できるAntibiotic resistance

breakerの探索, 病原性因子発現の阻害, AMR菌に対するモノクローナル抗体, ファージ療法などの研究も動き始めており今後の展開が期待されている¹²⁾。

4. 欧米における新たな抗菌薬開発の促進に向けた対応策

欧米では新規抗菌薬の研究開発における課題への対応が動き始めている。米国では、2010年に米国感染症学会 (IDSA) が中心となり2020年までに10個の新しい抗菌薬を創製するという「The 10×20 initiative」プロジェクトが始まった¹³⁾。さらに、2011年には薬剤耐性 (AMR) 菌に有効な抗菌薬開発に対して、5年間の市場独占期間の延長, FDAによる迅速な審査・承認への対応, さらに新たな臨床試験ガイドラインの策定などを盛り込んだ GAIN (The Generating Antibiotic Incentives Now Act) 法が施行された。2014年には、当時のオバマ政権がAMR対策を重要な国家的な課題として捉え大統領令を発令し具体的なアクションプランを示した¹⁴⁾。欧州 (EU) でも種々な促進策が進められているが、その中の代表的なものとして、行政、欧州製薬協会とアカデミアの連携で発足した Innovative Medicine Initiative (IMI) が立ち上げた New Drugs for Bad Bugs (ND4BB) プログラムがよく知られている¹⁵⁾。

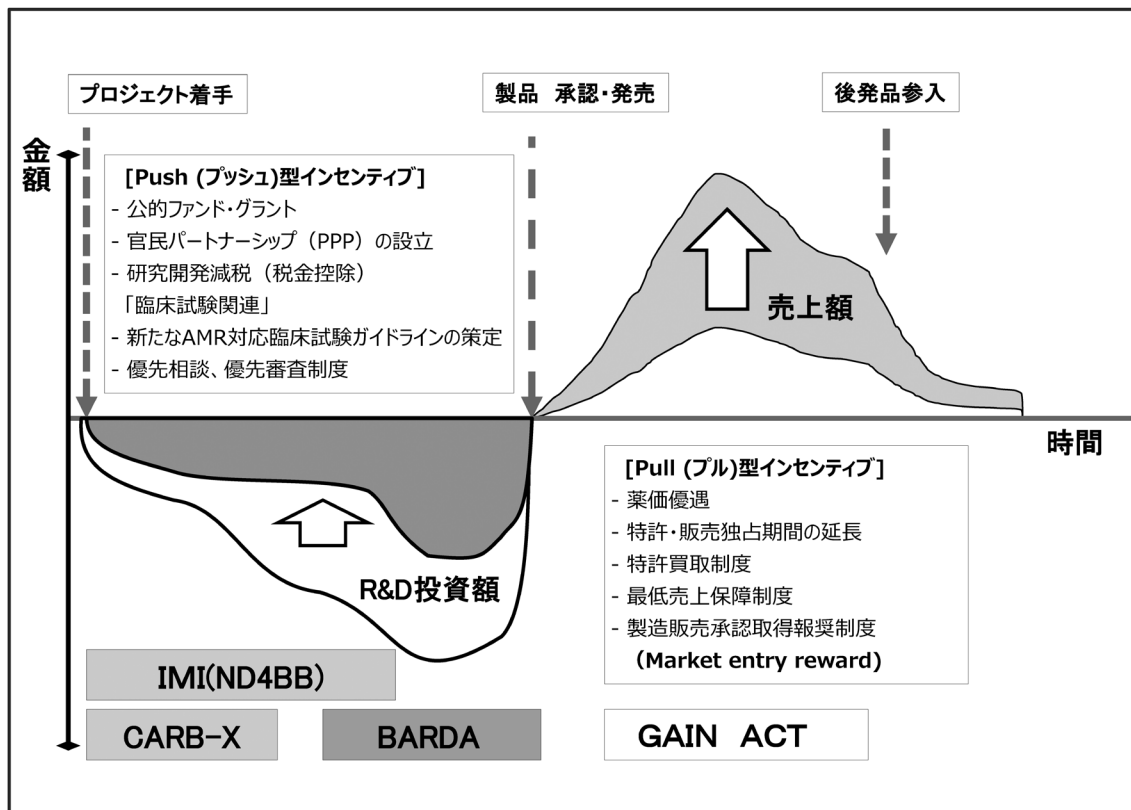
新規抗菌薬の研究開発への動機付け、臨床開発の促進、採算性を高めるために動き始めた各種のインセンティブは、研究開発支援を主とする「プッシュ」型、採算性を高める「プル」型の二種類に分けられる。「プッシュ」型インセンティブとしては、創薬研究および開発研究段階では官民パートナーシップ (Public-private Partnership: PPP) による共同研究の実施やファンディング、創薬・開発研究のためのコンソーシアム構築、公的な研究助成金、補助金による援助、また税金控除などがあげられる^{8,15,16)}。

IMIのND4BBプログラムが代表的なPPPであるが、ND4BBプログラムの中では、創薬研究で課題となっているグラム陰性菌の外膜透過性研究を行う「TRANSLOCATION」、グラム陰性菌をターゲットとした探索・開発研究を行う「ENABLE」、さらに抗菌薬の経済性モデルの検討を行う「DRIVE-AB」プログラムなどが進められている^{15,17)}。米国で2016年に設立された CARB-XプログラムはAMRに特化したPPPとして注目されており、既に新規クラスの抗菌薬、Non-traditionalタイプの抗菌薬や新たなターゲット探索研究など30を超えるプロジェクトへの投資が行われている¹⁸⁾。またNPOとしてWHOとDNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) の連携で設立された GARDP (Global Antibiotic Research and Development Partnership) の活動も始まっており、これらのプロジェクト・プログラムから次世代の新規抗菌薬が産み出されることが期待されている^{17~19)}。

医薬品開発における、最も大きな投資は臨床試験、特に後期段階 (Ph3試験) に行われる。したがって、製薬企業にとって臨床開発 (特に後期段階) における促進策は重要なポイントとなる。臨床開発ステージでの公的ファンドとして米国の BARD (Biomedical Advanced Research and Development Authority) がよく知られている。BARDは、2016年にNIHと連携し臨床試験の後期段階を支援する“BARD Biopharmaceutical Accelerator”も立ち上げており、AMR治療薬の臨床開発への投資も期待されている。

前述したように、AMR治療薬の臨床試験を行う場合治験に登録できるAMR感染症患者数が少数で限られており、大規模な臨床試験を実施することが困難である。さらに、症例も散発的であるためAMR治療薬の臨床データを限られた国、地域、施設だけで収集することが難しい状況にある。これらの課題に対する対応策の一つとして、限られ

図2. 新規抗菌薬の研究開発に対するプッシュ型とプル型インセンティブ



*代表的なプッシュ型インセンティブ：IMI (ND4BB), CARB-X, BARDA

**代表的なプル型インセンティブ：GAIN ACT

た有効性・安全性データパッケージでの審査・承認条件の検討，各国間で共通の有効性・安全性データ利用の仕組み作りなど国際的に調和のとれた臨床評価ガイドラインの策定が強く望まれている^{7,9)}。この他にGAIN法にも含まれているように，AMR治療薬の優先相談・審査も重要な開発促進インセンティブの一つである。なお，必要最小限の臨床試験データで承認されたAMR治療薬については，市販後の有用性・安全性の情報収集が重要になるため製造販売（市販）後調査についても効果的な仕組み作りの検討が必要になる。

このようにAMR治療薬の開発促進には，国際的に共通の臨床評価ガイドラインの策定，国際臨床試験ネットワークの構築と活用，製造販売後調査の新しい仕組み作りなどが開発促進策になるこ

とから早期の対応が望まれている。

抗菌薬開発の事業性（採算性）を高めるプル型インセンティブとして，薬価優遇，特許・販売独占期間の延長，特許買取制度，最低売上保障制度などが考えられている^{8,17,20)}。米国のGAIN法では，新規のAMR治療薬開発のインセンティブとして，市場独占期間の5年間の延長を認めている。しかし，AMR感染治療薬として製造販売承認を取得したとしても，AMR患者数と適正使用による使用量制限から市場性（売上げ）は限定的であり開発企業にとって研究開発投資費用の回収が非常に難しいことが予測されている。したがって市場独占期間の延長，薬価優遇以外に，特許買取制度，製造販売承認取得報奨制度，国による最低売上げ保証など市場でのAMR治療薬の使用量と売上げを切

り離す制度の導入が望まれている^{8,17,20)}。AMRに有効な新規抗菌薬の開発に対するマーケット・エントリー・リワード（市場参加報酬）などのインセンティブは欧米中心で議論はされているが、国ごとの医療制度の違いや財政面での課題などがあり明確な方向性は見えていない^{17,20)}。事業性の予測は新規抗菌薬の開発企業にとって最も大きな課題となっているので、プル型インセンティブに関する幅広い討議とその具現化が期待されている。

5. わが国における新たな抗菌薬開発促進に向けた取り組み

日本国内では2013年に新規抗菌薬の開発促進を目的として日本化学療法学会の中に「創薬促進検討委員会」が発足した²¹⁾。産官学のメンバーによる検討が行われ、2014年には新規抗菌薬開発の促進を求めた「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」という6学会提言を関連各省の大臣に提出した²¹⁾。その後、創薬促進検討委員会では提言第2弾として、「世界的協調の中で進められる耐性菌対策」を2016年2月に出し、世界規模で進む耐性菌問題に対し、「抗菌薬適正使用の推進」、「院内感染対策・制御のさらなる徹底」、「耐性菌サーベイランスの方向性」、そして「創薬促進をいかにすすめるか」について提言をした²²⁾。委員会では、日本版GAIN法制定の是非、薬価問題、AMR感染症に対する臨床試験ガイドライン、産官学創薬促進コンソーシアムなどをテーマとして議論が進められている。

一方、日本政府は2016年4月に「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」を公表した²³⁾。AMR対策として、6つの分野における目標を設定し、その中には、「研究開発・創薬：薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進する」という項目も含まれている。具体的な戦略・アクション

ンとして、新たな治療法の研究開発の推進、産官学連携の推進、開発促進策の検討・実施への取り組み、さらに国際共通臨床評価ガイドラインの策定、優先審査、薬事戦略相談などが明示されており、本邦においても、AMR治療薬の研究開発促進の動きが見えてきた。

2017年4月には、日本製薬工業協会から厚生省に「薬剤耐性（AMR）対策のための医薬品研究開発促進策に関する提言」を提出した。この中で、1. 新規AMR感染症治療薬等の備蓄・買取制度、2. 官民パートナーシップ（PPP）によるAMRに特化した基金および研究開発機構（コンソーシアム）の設立、3. 新規AMR感染症治療薬等の臨床開発促進のための国際共通臨床評価ガイドラインの策定等、4. 製造販売承認取得報奨制度、5. 薬剤プロファイルに基づく薬価事前審査制度を要望事項として提案している。

今後はこのような動きを受けて、産官学の連携による日本医療研究開発機構（AMED）を中心にした創薬コンソーシアムの設立、国際的に共有化されたAMR治療薬の臨床試験ガイドライン策定、さらに事業性を高めるためのプル型インセンティブ（例えばマーケット・エントリー・リワード）の検討などが具体化され国内でも新規抗菌薬の創薬促進に繋がることを期待している。

6. おわりに

AMR治療薬の開発は世界的にも喫緊の課題である。出来るだけ早期にAMR菌に有効な新規抗菌薬開発を市場に届けるためには、サイエンス面、ビジネス面の課題を解決して行く必要がある。創薬、探索研究の段階では、効果的な官民パートナーシップ（PPP）の設立と公的ファンド、臨床開発においては新しい臨床評価・治験ガイドラインの策定、さらに企業にとって投資コストに見合った収益性を確保するためのプル型インセン

タイプが重要である。

最近、早い段階から開発促進策（プッシュ型、プル型インセンティブ）が導入されている米国では新規抗菌薬開発が活発になり、ここ数年で新規のβ-ラクタマーゼ阻害薬とセファロsporin薬との配合薬（ZERBAXA, AVYCAZ）、β-ラクタマーゼ阻害薬とカルバペネム薬との配合薬（VABOMERE）の3製品が承認され、また後期開発段階から申請段階にも、新規のβ-ラクタマーゼ阻害薬とカルバペネム薬との配合薬（MK-765）、新規セファロsporin薬（Cefiderocol: sidrophore-cepharospirin誘導体）、新規アミノ配糖体抗生物質（Plazomicin: Sisomicin誘導体）などの薬剤があり、新たなAMR治療薬として期待されている¹²⁾。

今回紹介した新規AMR抗菌薬への研究開発促進インセンティブがバランスよく機能し、グローバルおよび国内でもAMR感染に有効な新規抗菌薬開発がふたたび活発になることを期待している。

〈追記〉

本講演記録は、「平井敬二：抗菌薬開発を促進する世界の動き・日本の現状。化学療法の領域：2017; 33: 1061–1067」²⁴⁾の内容に最新情報も加え作成したものである。

引用文献

- 1) Laxminarayan R, Duse A, Wattal C: Antibiotic resistance: the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 1057–98.
- 2) Cooper MA, Shlaes D: Fix the antibiotics pipeline. *Nature.* 2011; 472: 32.
- 3) Fischbach MA, Walsh CT.: Antibiotics for emerging pathogens. *Science.* 2009; 325: 1089–93
- 4) Piddock LJV: The crisis of no new antibiotics: what is the way forward? *Lancet Infect Dis.* 2012; 12: 249–53.
- 5) Leung E: The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health*

- Organ. 2011; 89: 390–2
- 6) Centers of Disease Control and Prevention: Antibiotic resistance threats in the United States, 2013; <http://www.cdc.gov/drugresistance/theat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 7) World Health Organization: Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. 2017; <http://www.who.int/medicines/en/>
- 8) O'Neill J: Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendation. *The Review on Antimicrobial Resistance.* 2016; <http://amr-review.org>
- 9) Rex JH, Outterson K: Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 500–5.
- 10) Rex JH, Eisenstein BI, Alder J, *et al.*: A comprehensive regulatory framework to address the unmet need for new antibacterial treatments. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 269–75.
- 11) Payne DJ, Michael NG, Holmes DJ, Pompliano DL: Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nature Rev Drug Discover.* 2007; 6: 29–40.
- 12) World Health Organization: Antibacterial agents in clinical development: An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. 2017; <http://www.who.int/medicines/en/>
- 13) Infectious Diseases Society of America: The 10 × 20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drug by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 1081–3.
- 14) The White House: National strategy for combating antibiotic-resistant bacteria. 2014; https://www.whitehouse.gov/sites/default/files/docs/carb_national_strategy.pdf
- 15) Rex JH: ND4BB: addressing the antimicrobial resistance crisis. *Nature Rev Microb.* 2014; 12: 231–2.
- 16) Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos F: A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and

- development of novel antibiotics. *J Antibiot.* 2016; 69: 73–88.
- 17) DRIVE-AB. DRIVE-AB Final Report: Revitalizing the antibiotic pipeline—Stimulating innovation while driving sustainable use and global access. 2018; <http://drive-ab.eu/>, <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/drive-ab/>
- 18) Outterson K, Rex JH, Links T, *et al.*: Accelerating global innovation to address antibacterial resistance: introducing CARB-X. *Nature Rev Drug Dis* 2016; 15: 589–90.
- 19) Sugden R, Kelly R, Davies S: Combatting antimicrobial resistance globally. *Nature Microb.* 2016; 1: 1–2.
- 20) Outterson K: New business models for sustainable antibiotics. Chatham House. 2014; www.chathamhouse.org/
- 21) 舘田一博：抗菌薬開発停滞の打破に向けて。日本内科学会誌 2013; 102: 2908–14.
- 22) 創薬促進検討委員会・抗微生物適正使用推進委員会：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」。日本化学療法学会誌 2016; 64: 133–7.
- 23) 日本政府（厚生労働省）：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016–2020）2016; www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf
- 24) 平井敬二：抗菌薬開発を促進する世界の動き・日本の現状。化学療法の領域 2017; 33: 1061–7.

Current situation of R&D against antimicrobial resistance, and incentives to facilitate and promote the discovery and development of new antimicrobials

Keiji Hirai

Senior Adviser, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

Since 1980s, drug-resistant bacteria have continued to emerge and spread globally, and the antimicrobial resistance (AMR) become significant threat to human and animal health, food safety, and global security and economy. AMR reduced the effectiveness of treatment for infectious diseases by existing antimicrobials and will represent a step backward in modern medicine to the pre-antibiotic era.

New antimicrobial agents against AMR pathogens are urgently needed, however, current development pipeline is weak and not enough to keep up with pace of emergence of resistance. Over the past two decade, many pharmaceutical companies withdrew from antimicrobial R&D due to scientific challenges (hard to discovery of new class agents and new targets), clinical and regulatory challenges (hard to clinical trial enrollment and high cost for clinical development), and economic challenges (low return to investment). To overcome these challenges, several push and pull incentives are currently working on supporting drug-discovery researches against AMR, reducing clinical and regulatory burden, and extending market exclusivity in USA and Europe. These innovative incentives will become important strategy to stimulate antimicrobial R&D against AMR infections globally.