

2023 年 3 月 14 日

厚生労働大臣 加藤 勝信 殿

一般社団法人	日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会	理事長	村上	信五
公益社団法人	日本化学療法学会	理事長	松本	哲哉
一般社団法人	日本感染症学会	理事長	四柳	宏
一般社団法人	日本臨床微生物学会	理事長	松本	哲哉
一般社団法人	日本環境感染学会	理事長	吉田	正樹
	日本細菌学会	理事長	赤池	孝章
	公益社団法人日本薬学会	会頭	佐々木	茂貴
公益社団法人	日本獣医学会	理事長	猪熊	壽

耳鼻咽喉科頭頸部外科領域における新規抗菌薬の研究開発・創薬と育薬に関する要望書

新型コロナウイルス感染症の拡大は、我が国の感染症医療を大きく転換する機会となりました。耳鼻咽喉科頭頸部外科は上気道感染症の診療を担うことから、国の掲げる薬剤耐性（AMR）アクションプラン¹⁾²⁾を捉えながら、小児急性中耳炎診療ガイドライン³⁾や急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン⁴⁾を公開するとともに、抗菌薬の適正使用を推進してまいりました。

しかし、抗菌薬処方調査や抗菌薬の適正使用に関する意識調査の結果より、耳鼻咽喉科頭頸部外科感染症において以下 3 点の現状と課題が挙げられてきました。

1. 肺炎球菌とインフルエンザ菌の薬剤耐性菌による感染症が増加傾向にあり、深刻な問題になっている。
2. ペニシリン系抗菌薬（アモキシシリン）を第 1 選択とした抗菌薬適正使用は十分に認識されている反面、抗菌薬使用においてアモキシシリンとキノロンの 2 極化が起こっている。
3. 新規抗菌薬開発の停滞に伴い、アモキシシリンが奏功しなかった場合の 2 次選択薬となる抗菌薬の選択肢が少なくなっている。

以上を踏まえ、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会として、上気道感染症に対する抗菌薬の適正使用をさらに推進する観点から、厚生労働省として抗菌薬の研究開発・創薬と育薬が促進されるような施策を講じていただけますよう強く要望いたします

【背景】

1. 本邦における原因微生物全国サーベイランス事業による肺炎球菌とインフルエンザ菌の推移

上気道感染症の主な原因菌の一つである肺炎球菌は、肺炎球菌ワクチンの普及に伴いワクチン血清型株が減少した反面、非ワクチン血清型株（15A や 35B 型）の増加とその薬剤耐性化が新たな課題となっています³⁾。また、マクロライド系薬に対する耐性は長期にわたり 80%以上と高率であることも課題です。一方インフルエンザ菌は、分離頻度が上昇（2012 年 32.5%、2017 年 38.0%）するとともに、アモキシシリンに耐性化したインフルエンザ菌（BLNAR）の増加による難治化が新たな課題となっています³⁾。

2. 耳鼻咽喉科頭頸部外科領域感染症における抗菌薬使用の現状

経口抗菌薬適正使用のさらなる推進を目的とし、「上気道感染症（急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭・扁桃炎）を対象とした経口抗菌薬使用の現状についてのアンケート調査（期間：2022年2月16日～2022年3月14日）」を行い、以下の現状と課題が浮き彫りとなりました⁶⁾。

- 抗菌薬使用の現状：上気道感染症（急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎、急性咽頭・扁桃炎）において薬剤耐性化に注意を要す原因菌は、肺炎球菌とインフルエンザ菌が2大原因菌である。
- 抗菌薬選択の現状：第1選択薬はペニシリン系抗菌薬を用いることが広く認識されている。一方、第2選択薬は、小児ではセフェム系抗菌薬、成人ではキノロン系抗菌薬が、また、耐性菌が検出された場合には、キノロン系抗菌薬が最も多く使用されている。
- 今後の課題：耳鼻咽喉科頭頸部外科医の47.8%が過去1年間で耐性菌などによる難治性感染症の治療に苦慮した経験がある。また、43.3%の耳鼻咽喉科頭頸部外科医が耐性菌に対して新たな抗菌薬が必要と考えている。

以上の結果から、上気道感染症においてはペニシリン系抗菌薬を第1選択とした抗菌薬適正使用が十分に認識され、実践されている反面、治療が奏功しなかった場合の2次選択薬はキノロンに限られ、治療の選択肢が少ないことから十分に対応することができず、大きな問題となっています。

3. 新規抗菌薬の創薬開発状況の課題

経口抗菌薬の使用量は、2021年には2013年に比べ約41%、2019年に比べ約30%減少していることが報告されています⁷⁾。小児急性中耳炎では、抗菌薬の適正使用が推進された結果、セフェム系抗菌薬の使用が減少し、ペニシリン系抗菌薬の使用が増加しています⁸⁾。

一方、抗菌薬の適正使用と両輪となる新規抗菌薬の開発、とりわけ新規経口抗菌薬の開発状況は、1990年代以降は減少の一途を辿っています。2020年に承認されたラスクフロキサシン以外で、過去10年で新たに開発された新規経口抗菌薬はありません。現在、開発中の新規抗菌薬は、5剤（注射薬3剤、経口薬2剤）にとどまり、さらに上気道感染症（呼吸器・耳鼻咽喉科領域）を対象とした開発中の新規抗菌薬はソリスロマイシン1剤のみとなっています。このように新規経口抗菌薬の開発が大きく停滞していることは深刻な問題であります⁹⁾。現在の耐性菌にも有効で耳鼻咽喉科頭頸部外科で使用可能な新規抗菌薬の必要性を強く訴えらるとともに、開発された新規抗菌薬については、薬剤耐性化の継続した評価を行い、適正使用に努め育薬することが重要と考えます。

我が国における1990年以降の経口抗菌薬の開発推移

	1990-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	2016-2020
セフェム	2	1	0	0	0	0
マクロライド	2	1	0	0	0	0
キノロン	3	0	2	2	0	1
ペネム	0	1	0	0	0	0
カルバペネム	0	0	0	1	0	0
ペニシリン	0	0	0	0	0	0

薬剤耐性菌の問題は、「サイレントパンデミック」と言われ、脅威が顕在化することなく徐々に、そして確実に忍び寄っています。先のアンケートでは81%の耳鼻咽喉科頭頸部外科医が、今後、耐性菌

の関与やウイルスと細菌の混合感染で、感染症診療が今以上に複雑かつ困難になることを強く懸念しています。

「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」では、抗微生物薬の適正使用とともに、普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、国際協力、研究開発・創薬の6つの目標が挙げられています。抗菌薬適正使用と研究開発・創薬は感染症対策における両輪であり、耐性菌が新薬開発を上回る速度で出現し、負のスパイラルに陥る危機が目前に差し迫っている現在、新薬開発と育薬は緊急かつ重要な課題と考えます。

耳鼻咽喉科頭頸部外科学会は、薬剤耐性菌対策を喫緊の課題と捉え、抗菌薬の適正使用を推進し、研究、開発、製造販売後の育薬などに取り組んで参ります。国においては、官・民パートナーシップによる共同研究や研究助成・資金援助の促進や開発期間の短縮化など、新規抗菌薬が開発されやすい環境の整備を早急に進めるとともに、既存の抗菌薬のリポジショニングも含め治療の選択肢を速やかに増やしていただきますよう強く要望します。

参考文献

1. 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) アクションプラン, <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisaku-jouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>, 参照 (2022-07-20).
2. 抗微生物薬適正使用の手引き 第2版. 厚生労働省, <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>, 参照 (2022-07-20).
3. Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, et al: The seventh nationwide surveillance of six otorhinolaryngological infectious diseases and the antimicrobial susceptibility patterns of the isolated pathogens in Japan. J Infect Chemother. 2020; 26:890-899. doi: 10.1016/j.jiac.2020.05.020.
4. 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2018 年版. 金原出版; 2013.
5. 日本鼻科学会: 急性鼻副腔炎診療ガイドライン. 日鼻誌. 2014;53:103-160.
6. 保富宗城, 伊藤真人, 林達哉, 河野正充, 香山智佳子, 角田梨紗子, 櫛橋幸民, 原淵保明, 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会 上気道感染症対策・抗菌薬適正使用検討委員会: 耳鼻咽喉科頭頸部外科領域感染症における抗菌薬の適正使用の推進と新規抗菌薬開発. 日耳鼻会報. 2022;125(11):1563-1569.
7. 全国抗菌薬販売量サーベイランス. 国立国際医療研究センター AMR 臨床リファレンスセンター, <https://amrcrc.ncgm.go.jp/surveillance/020/20190902163931.html>, 参照 (2022-07-20).
8. Kono M, Sugita G, Itahashi K, et al: Improvement in the appropriate antimicrobial usage for treating pediatric acute otitis media in Japan: A descriptive study using nation-wide electronic medical record data. J Infect Chemother. 2021; 27:1413-1422. doi: 10.1016/j.jiac.2021.05.013.
9. PHARM TECH JAPAN 2022 年 10 月版新薬開発一覧