

イノベーションからアクセスへ： 淋菌感染症に対する新たな ファースト・イン・クラス抗菌薬の実現

ケーススタディ ― ゾリフロダシン

治療薬のニーズ

2025年12月に米国食品医薬品局（FDA）が ヌゾルベンス（NUZOLVENCE®、一般名：ゾリフロダシン）を承認したことは、薬剤耐性対策における重要な節目となりました。これは新しいファースト・イン・クラス（新規作用機序）の抗菌薬であるだけでなく、数十年ぶりに淋菌感染症（淋病）に特化して開発された治療薬です。さらに、薬剤耐性菌が増加する一方で抗菌薬開発が遅れをとる中、非営利パートナーシップという新しいモデルが、画期的な治療薬を世界へ届け得ることを示した点でも大きな意義がありました。

薬剤耐性菌による感染症はすでに世界の主要な死亡・疾病要因の一つとなっています。近年の研究では、感染者数が急速に増加していることが示されており、薬剤耐性は今まさに重大な転換点を迎えています。とりわけ性感染症は、無症状の場合もあり感染・再感染が繰り返されやすいことから、拡大の主要因の一つとされ、GARDPが重点的に取り組む理由となっています。また、性感染症に対する抗菌薬の開発には特有の課題が存在し、新規治療薬の確保が特に急がれる領域でもあります。

その中でも、特に緊急性が高い脅威として際立つのが淋菌感染症です。かつてはペニシリンで容易に治療できましたが、淋菌は使用されてきたほぼすべての抗菌薬に順次耐性を獲得してきました。現在、世界では年間8,200万件の新規感染が報告されており、推奨されている治療薬はセフトリアキソンのみとなっています。

しかしそのセフトリアキソンにも耐性例が増加しており、淋菌感染症が「治療不能」になる可能性が指摘されています（詳細は「淋菌感染症」欄参照）。世界保健機関（WHO）は、淋菌を新規治療薬が早急に必要とされる「重要性が高い病原体」に分類しています。しかし、抗菌薬の研究開発は数十年にわたり衰退を続け、淋菌感染症を治療する新規抗菌薬のパイプラインは極めて脆弱なままです。たとえ有望な候補化合物が見つかったとしても、患者に届く前に開発が中断されることも珍しくありません。実際、近年も同感染症治療薬として期待されていた2つの候補品が途中で開発中止となりました。

GARDPの性感染症領域の戦略は、こうした危機に対応するため、性感染症の負担軽減と耐性化の抑制を両立させる新規抗菌薬を継続的に生み出す開発体制の構築を目指しています。その実現に向け、公衆衛生上のニーズを商業的なインセンティブより優先する、新たな抗菌薬研究開発エコシステムの確立に取り組んでいます。

GARDPの性感染症戦略では、まず目指すべき治療薬の要件（ターゲット・プロダクト・プロファイル）に合致する高品質な候補化合物の特定から始まります。具体的には、臨床現場で利用できる治療選択肢がほとんど残されていないという公衆衛生上の深刻なニーズに応え、多剤耐性の重要病原体に有効であり、薬剤耐性の負担が大きい地域―とりわけ医療資源が限られた環境でも使用可能な薬剤を対象としています。淋菌感染症では、これらの要件を満たす有望な候補として、AZD0914（後のゾリフロダシン）が選定されました。



淋菌感染症（淋病）

淋菌による感染症は、男女問わず深刻で長期的な健康被害を引き起こす可能性があります。特に影響を受けやすいのは、10代前半以降の小児から成人、男性間性交渉者、性労働者、HIV陽性者など、より脆弱な集団です。

治療されず放置された場合、淋菌感染症は次のような重大な健康問題につながる可能性があります：慢性的な痛み、不妊症、HIV感染リスクの増加、妊娠中の合併症（母子双方に重大な影響）。また、この疾病の負担は低所得国に集中しており、これらの地域では診断・治療へのアクセスが限られるうえ、サーベイランス（感染監視）体制も十分とはいえません。

2. 転機

ゾリフロダシンは、アストラゼネカ社によって新規抗菌化合物として最初に特定されました。当初は「AZD0914」と呼ばれ、スピロピリミジントリオン系という新しい化学クラスに属し、細菌の機能と増殖に必須の酵素を阻害するという独自の作用機序を有していました。この化合物は、淋菌、クラミジア、マイコプラズマ・ジェニタリウムを含む複数の性感染症病原体に対して活性を示し、セフトリアキソン耐性株を含むすべての淋菌株に活性を示すこと、他の抗菌薬との交差耐性が認められない（既存の抗菌薬に耐性を示す菌にも有効である可能性がある）こと、耐性発現が低いことが明らかとなり、臨床開発に進む有望な候補とされました。

しかし、AZD0914は2014年に第1相試験を成功裏に終えたものの、アストラゼネカ社が事業戦略を見直し、小分子抗感染分野を優先しない方針へと転換したため、開発は中止されました。この戦略変更に伴い、同社は2015年にバイオテクノロジー企業エンタシス・セラピューティクス社を設立し、抗菌薬開発ポートフォリオを同社へ移管しました。これにより、AZD0914を含む開発候補について、外部パートナーとの協力を前提とした継続的な開発体制が整えられました。

エンタシス・セラピューティクス社の設立以前から、米国国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）がパートナーとして名乗りを上げ、第2相の概念実証試験（POC試験）を支援しました。この試験は2015年に完了し、良好な結果が得られたことで、ゾリフロダシンを後期開発へ進める十分な根拠が示されました。

この転機を決定づけたのが、2016年のGARDPの設立でした。非営利のグローバルヘルス組織であるGARDPは、まさにエンタシス・セラピューティクス社が求めていた「後期開発を主導できる理想的なパートナー」でした。主に公的資金を基盤とするGARDPは、抗菌薬の研究開発において、公衆衛生上のニーズを最優先に据えるという、従来とは異なる新しいアプローチを掲げていました。同時に、ゾリフロダシンはGARDPが目指す淋菌感染症治療薬のターゲット・プロダクト・プロ

ファイルに完全に合致しており、GARDPにとっても理想的な開発候補でした。こうした背景を踏まえ、GARDPは2017年にエンタシス・セラピューティクス社と正式に合意しました。これにより、官民連携の新たなモデルが生まれ、GARDPはゾリフロダシンに対する開発資金の提供に加えて、臨床および製造開発を主導する役割を担うことになりました。

3. アプローチ

この合意に基づき、GARDPはゾリフロダシン開発の次の重要な段階となる後期開発について、その計画設計と全体の統括を担いました。後期開発で求められるのは、安全性と有効性を示し、FDAをはじめとする各国の規制当局への承認申請を支えるための国際的な第3相臨床試験です。

並行して、GARDPはゾリフロダシンの製剤開発も主導しました。主な取り組みには以下が含まれます。食事の影響の評価、薬物相互作用試験、第3相試験を支えるその他の補足試験、製造基準に沿った、手頃な価格で供給できる製剤に向けた最適化、高温多湿環境（低所得国で多い）でも安定性を保てることの確認。これらの製剤開発は、インドのAurigene Pharmaceutical Services Limitedとの製造契約を通じて実施されました。

臨床試験の設計と実施：疾病負荷の高い地域を重視
第3相試験は、疾病負荷の高い地域や患者集団の実態を反映したデータを収集できるよう、試験の設計や対象国・試験サイトの選定を行いました。試験は、公的な性感染症医療サービスおよび十分な検査能力を備えた現地の研究施設を活用し、厳格な倫理審査を経て実施されました。さらに重要なのは、この試験が低所得国を含む各国の公的医療機関や臨床研究者と協働して実施された点です。こうしたアプローチにより、試験は極めて費用対効果の高いものとなりました（詳細は「費用対効果」欄参照）。

試験の規模と多様性：史上最大の淋菌感染症治療薬の臨床試験

被験者の募集は2019年11月に開始され、2023年3月までにベルギー、オランダ、南アフリカ、タイ、米国の5カ国にある16の試験サイトで計930名が登録されました。これにより、本試験は史上最大規模の淋菌感染症の臨床試験となり、地理的・人口統計的・疫学的にも極めて多様な特徴を備えた試験となりました。参加者には、女性、12歳以上の小児と成人、HIV陽性者も含まれており、幅広い集団を対象に実施されたことで、異なる集団や耐性パターンにおいても結果の信頼性を確保できるよう設計されました。

しかし、新規抗菌薬の開発では、臨床試験の設計そのものが大きな課題となります。有効な治療法が既に存在する場合、プラセボ（偽薬）対照試験を行うことは倫理的に認められていません。なぜなら、患者の治療を中断することは、重大な合併症や感染拡大のリスクを伴うからです。また、新薬を既存の標準治療薬と比較して評価する場合、その標準治療薬が有効であることが前提となります。そのため、この前提が成り立たない薬剤耐性菌感染症では臨床試験ができません。

実際、薬剤耐性のない感受性の高い感染症では、現在の標準治療であるセフトリアキソンとアジスロマイシンの併用療法が非常に高い効果を示し、その治療率は99%を超えています。これは患者にとって朗報である一方で、新規薬剤であるゾリフロダシンが臨床試験でこれ以上の効果を示すことは、試験設計上ほぼ不可能です。特に、薬剤耐性菌に対する潜在的な利点を臨床試験に組み込むことができない状況ではなおさらです。

このため、新規薬剤の評価には、標準治療と比較して劣らないことを示す「非劣性試験」が一般的に用いられます。しかし、非劣性試験であっても、ランダムな要因によって結果にわずかな差異が生じることで、新薬が“標準治療と同等の効果を持つ”ことを示しにくくなり、有望な候補薬が試験で失敗する可能性があります。こうした統計的なゆらぎを抑えるには、大規模なサンプルサイズが必要となります。GARDPが本試験を大規模に設計した理由の一つもまさにこの点にあります。



淋菌感染症の臨床試験には、疾病の特性と試験の運用の両面で大きな課題があります。まず、この感染症は無症候で経過することが多く、特に女性では自覚症状が現れにくいいため、対象者を見つけて登録することが容易ではありません。また、未成年者を対象とする場合は保護者の同意が必要であるうえ、性感染症では「同日内の診断と治療提供」が求められるため、研究と公衆衛生上の要件を同時に満たす体制づくりが欠かせません。加えて、フォローアップの途中で参加者が離脱しやすいことも、データ収集を困難にする要因となっています。さらに、主要な評価方法である淋菌の培養検査には高度な技術が必要で、実施できる施設に限られる点も臨床試験の実施における課題となっています。これらの要因に加えて、比較対象となる標準治療の有効性が極めて高いことも、新規薬剤の開発を難しくしています。標準治療との効果の差がほとんどないため、新しい薬剤が「劣っていない」ことを示すには、より大規模なサンプルサイズが必要となります。また、各試験サイトでのデータ品質を担保するためには、専任のサポート体制が不可欠です。

パンデミック下での実施と成功

新型コロナウイルスの感染拡大やサル痘の流行により、多くの公衆衛生施設の業務が影響を受ける中、GARDPはこうした前例のない困難を乗り越え、2023年3月に主要な第3相臨床試験を完了しました。この試験の結果、ゾリフロダシンは、単純性の尿路性器淋菌感染症の治療において、標準治療と同等の有効性を示すことが確認されました。その後、エンタシス・セラピューティクス社はイノビバ・スペシャルティ・セラピューティクス社の関連会社となりました。第3相試験の成功とGARDPによる追加データの創出が、イノビバ・スペシャルティ・セラピューティクス社によるFDA承認申請へとつながりました。そして最終的に、ゾリフロダシンは2025年12月にFDA承認を取得しました。

4. インパクト

ゾリフロダシンが米国で承認され、続いて欧州での承認申請も予定されるなか、今後の大きな課題は、この新しい抗菌薬を、疾病負荷の大きい国々を含め、必要とする人々が利用できるようにすることです。しかし、その実現には構造的な障壁があります。多くの新しい抗菌薬はごく限られた高所得国でしか承認されておらず、最も必要とされる国々では価格が高く、事実上入手が難しくなっているためです。実際、1999年から2014年の間に世界市場に投入された新規抗菌薬のうち、10カ国以上で承認されたものは半数以下であり、その多くが高所得国に偏っていました。



費用対効果

GARDPによるゾリフロダシン開発は、非常に高い費用対効果を示しています。ゾリフロダシンの開発および初期登録にかかる総費用は、約8,000万ユーロと見込まれており、この中には以下の取り組みが含まれます。

- 5カ国で約1,000名の患者を対象に実施した第3相臨床試験の全工程
- 最終製品化に向けた製剤開発
- FDAへの承認申請書類の作成
- タイおよび南アフリカなど、少なくとも2つの重点国での登録手続き
- 将来のアクセス（医薬品供給・利用可能性）に向けた取り組み
- CMC（化学・製造・品質管理）関連の開発
- 商業生産に向けた製剤改善
- 原価低減に向けた取り組み
- 母乳育児中の女性など、特定の集団を対象とした安全性データの将来的な拡充

こうした課題に対応するために、GARDPの性感染症戦略とアクセスプログラムの核となっているのが、革新的なサブライセンスモデルです。このモデルは、商業的利益を主目的とする従来の製薬ライセンスとは異なり、公衆衛生上のインパクト、特に公平で手頃な価格によるグローバルアクセスを最大化することを目的としています。

たとえば、GARDPがイノビバ・スペシャルティ・セラピューティクス社と締結した合意には、世界の4分の3以上の国々でゾリフロダシンを登録し、提供する権利が含まれています。この対象には、すべての低所得国、ほとんどの中所得国、そして複数の高所得国が含まれます。こうした広範なアクセスを実現する鍵となるのが、品質に定評のあるインドの製薬企業2社とのサブライセンス契約です。Aurigene Pharmaceutical Services Limited がゾリフロダシンの製造を担当し、Dr. Reddy's Laboratories Ltd は、まずGARDPの担当地域内の2カ国で販売承認保持者（マーケット・オーソライゼーション・ホルダー）としての役割を担う予定です。

この計画を実現するためには、各国でゾリフロダシンの製品登録（承認）が必要になります。FDAのような厳格な規制当局による承認は、新薬開発の重要な節目ですが、世界中の患者に届けるためには、各国での承認取得を順次進めていくことが不可欠です。このため、Dr. Reddy's は、GARDPが重点地域とする国の中から、タイと南アフリカの2カ国で販売承認の申請手続きを開始しました。これらの国を優先した理由には、疾病負荷が高いことに加え、GARDPが両国と緊密な協力関係を築いており、両国が第3相試験で中心的な役割を果たしたという背景があります。

2025年11月、ゾリフロダシンはタイで優先審査として申請されており、南アフリカでも2026年初頭に申請が予定されています。タイでは、規制当局である食品医薬品局が優先審査制度を積極的に活用していることから、米国での承認からわずか数

カ月後には、GARDPの担当地域でゾリフロダシンが提供できる可能性があります。

承認までの空白期間を埋めるアクセス提供のためのプログラムの実施

第3相試験の完了から各国での承認取得までには一定の期間を要することから、GARDPはマネージド・アクセス・プログラム（MAP）を開始する予定です。MAPは、適切な治療選択肢が限られている患者を対象に、医師からの申請に基づき、ゾリフロダシンを限定的に提供する仕組みです。供給の可否は、次の条件に基づいて判断されます。「臨床基準を満たしている」、「製品の供給状況」、「各国規制当局による当該申請への承認」併せてGARDPは、将来的なアクセスの拡大に向け、追加的な研究も実施する予定です。

適応を淋菌感染症に限定する戦略

ゾリフロダシンは、淋菌感染症にのみ使用される薬剤として開発されました。これはGARDPの性感染症戦略の重要な柱であり、「過剰使用の防止」、「薬剤耐性の出現を遅らせる」、「新薬の有効期間を最大限延ばす」という目的があります。また、GARDPは各国と協力し、次の準備を進めています。「新薬導入に向けた疫学的監視（サーベイランス）」、「導入研究」、「国別ニーズの把握」、「適正使用（スチュワードシップ）体制の構築」

次世代抗菌薬開発の新しい道筋

これらの取り組みは、明確なビジョン、他組織との連携、そしてアクセス確保を重視する姿勢が揃うことで、GARDPの非営利モデルが「必要とされる次世代抗菌薬を開発し、世界へ届ける」ための、実践的で効果的な手段となり得ることを示しています。ゾリフロダシンは、薬剤耐性淋菌感染症に対する新たな治療選択肢として期待されると同時に、持続可能な抗菌薬開発を実現するための先事例になりました。

