



シリーズ 腸内細菌叢 17

# 細菌叢を利用した *Clostridioides difficile* 感染症 の新規治療薬

*Clostridioides difficile* infection and novel therapies focusing on bacterial flora.

あお き やす ひろ きよ はら ひろ き かな い たか のり  
青 木 康 浩 : 清 原 裕 貴 : 金 井 隆 典  
Yasuhiro AOKI Hiroki KIYOHARA Takanori KANAI

## はじめに

*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) は芽胞形成性の嫌気性グラム陽性桿菌で、医療関連感染性下痢症の主要な原因の一つである。また、市中発症の下痢の原因としても増加傾向にある。米国では年間約 50 万件の *C. difficile* 感染症 (CDI) の発症と、15,000 ~ 30,000 人 / 年の CDI に関連した死亡が報告されており<sup>1,2)</sup>、今や CDI は国内外を問わず世界的に重要な感染症の一つである。CDI は広域抗菌薬の使用と関連して発症することが知られており、腸内細菌叢とその代謝物の組成が変わることがその一因と考えられている<sup>3)</sup>。近年、CDI に対する様々な治療が研究・開発されており、本稿では特に腸内細菌叢を利用した CDI に対する最新の治療について概説していく。

## I. 現在の治療

従来 CDI に対する治療は、*C. difficile* に対して感受性を有する抗菌薬の投与が中心であり、本邦の日本化学療法学会ならびに日本感染症学会が編纂している診療ガイドラインにおいても、非重症例ではメトロニダゾール内服、重症例ではバンコマイシン内服がそれぞれ治療の第一選択となっている<sup>4)</sup>。しかし、こうした抗菌薬治療においては、耐性菌の出現に加え、治療後の CDI 再発という問題点が挙げられる。CDI に対してメトロニダゾール内服、またはバンコマイシン内服加療後 60 日以内に少なくとも 20 ~ 30% の症例で再発が起こったとこれまでに報告されている<sup>5)</sup>。再発性 CDI に対する治療として、

本邦のガイドラインでは、バンコマイシン内服もしくはフィダキソマイシン内服が第一選択となっている。また、抗 *C. difficile* トキシン B 抗体製剤であるベズロトクスマブが再発リスクの高いと判断される患者における CDI の再発抑制として、本邦では 2017 年に承認されており、CDI に対する抗菌薬治療との併用療法として用いることが可能となった。ベズロトクスマブの CDI 再発抑制効果は、第 III 相臨床試験 (MODIFY I study, MODIFY II study) において検証され、プラセボに対してベズロトクスマブ使用群においてはおよそ 10% の再発率の減少が認められている<sup>6)</sup>。しかしながら、こうした治療薬をもってしても、その奏効率をみるに再発性 CDI に対する治療はいまだアンメットニーズと言わざるを得ない。

CDI に対する抗菌薬治療後に、CDI 再発が起こる原因のひとつとして、抗菌薬が *C. difficile* への抗菌作用のみならず、正常な腸内細菌叢へも作用することで、腸内環境を変化させることが考えられている。健全な腸内環境下では、恒常性の維持に必要ないわゆる“善玉菌”と称される“symbiont”が存在し、腸内細菌叢を形成することで *C. difficile* をはじめとする病原菌の増殖を抑制している。しかし、先行する抗菌薬使用によりこうした symbiont が減少することで、*C. difficile* をはじめとした病原性を有する“pathobiont”が増加すると考えられている。こうした symbiont と pathobiont の不均衡は、CDI 治療を目的とした抗菌薬使用においても起こりうる。実際に、CDI 患者においては腸内細菌叢の多様性の低下や、特に Bacteroidetes 門、Firmicutes 門の減少が特徴として報告されている<sup>7)</sup>。また、バンコマイシンの経口投与により、Firmicutes 門、Bacteroidetes

門、Actinobacteria 門が減少し、Proteobacteria 門が増加すると報告されており、経口バンコマイシンと比較して、フィダキソマイシンは腸内細菌叢への影響が少なく、*C. difficile* の再発リスクが少ないと報告されている<sup>8,9)</sup>。CDI の初回発症後の再発率は15～30%と高く、そうした症例の治療後の発症率はさらに高いとされている。抗菌薬加療により攪拌された腸内細菌叢の回復には1～2か月かかることが多く、再発する患者の多くはこの期間内に CDI を再発するといわれている<sup>10)</sup>。このように、正常な腸内細菌叢へも影響を及ぼす従来の抗菌薬治療においては、高い再発率が大きな問題点のひとつである。

## II. 新たな抗菌薬治療

Ridinilazole (Summit Therapeutics 社) は、CDI の治療に特化した、より標的性の高い抗菌薬である<sup>11)</sup>。CDI の初期治療として Ridinilazole を10日間使用した研究では、投与された患者の73% (バンコマイシン投与群では70%) が30日後に臨床的改善を示し、バンコマイシン投与群とは異なり細菌叢の多様性も維持された<sup>12)</sup>。

## III. 糞便微生物移植療法 (Fecal Microbiota Transplantation; FMT)

CDI 再発を防ぐために、腸内の代謝または腸内細菌叢のバランスを回復させることが必要になる。1つの方法として糞便微生物叢移植 (FMT) が挙げられる。健康な糞便中の細菌叢を患者の消化管に直接移植することで、異常を来している患者の腸内細菌叢を改善するという概念に基づく方法であり、2013年に再発性 CDI に対して既存の抗菌薬治療とのランダム化比較試験において、優越性が示されたことで大きく注目された<sup>13)</sup>。FMT では Bacteroides 属、非毒素性 Clostridium 属、Prevotella 属などの健康者由来の細菌を取り込むことで、攪乱された腸内細菌叢を改善することにより *C. difficile* が生着しにくい腸内環境に改善することを目指している<sup>14)</sup>。米国感染症学会 (IDSA) および米国医療疫学学会 (SHEA) の現行のガイドラインでは、再発性 CDI に対して FMT が治療選択肢として示されている<sup>15)</sup>。一方で、FMT において、ドナーからレシピエントへ潜在的

な感染症を伝播するリスクや、投与方法や適切なドナースクリーニング法が標準化されていないといったことが課題である<sup>16)</sup>。FMT の安全面における問題点を考慮し、米国食品医薬品局 (FDA) は、FMT の規制や実施方法の方針を見直すとともに、より安全と考えられる生きた生物製剤 (ライブバイオ治療薬; Live Biotherapeutic Products; LBP) の開発を奨励した<sup>3)</sup>。

## IV. ライブバイオ治療薬 ; Live Biotherapeutic Products; LBP

LBP とは、細菌や酵母などの生きた微生物を含む生物製剤のことである。FDA は LBP を生きた微生物を含み、疾患の予防、治療を目的とするワクチン以外の生物学的製剤と定義した。

LBP は宿主の細菌叢と相互作用しながら自然なバランスを保ち、CDI の再発防止に用いられる。また、LBP は炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、小腸内細菌異常増殖症などの消化器疾患に対する研究も進行中である。

FDA では LBP を医薬品として分類しているため厳格な規制を敷いている。製品が高度に標準化されていること、製造工程が規範に厳格に準拠していることなどが問われている。また、経口、局所、その他の経路で投与され、治療用に最適化された菌株を使用して製造されることが多い。その効果は、製品に使用される特定の菌株に大きく依存する。

LBP は製造過程により、ドナー由来の細菌叢の製品 (donor-derived microbiota products) と特定の細菌による製剤 (defined microbial components) の大きく2つに大別される。

LBP には CDI 再発予防のために開発中のものはいくつかあり、現在 REBYOTA (fecal microbiota live-ism; 旧称: RBX2660、略称: RBL) および VOWST (旧称: SER-109) の2製品が FDA により承認されている (図1)。

### 1. REBYOTA (RBL)

Ferring 社傘下の Rebiotix 社が開発した REBYOTA は、再発性 CDI 治療薬として2022年11月に FDA に承認された新規 LBP である。本製品は150mL の微生物叢懸濁液を含み、健康なドナーの糞便に由

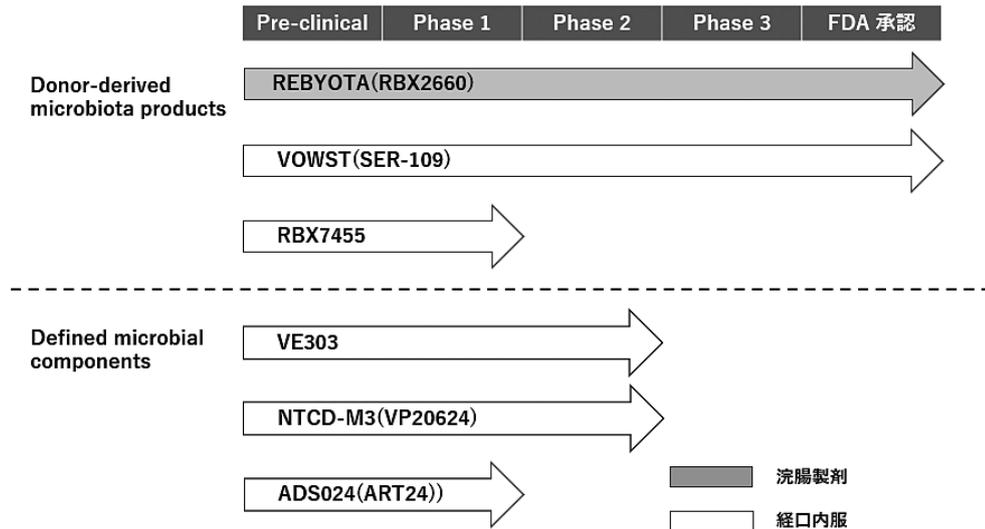


図1 現在のライブバイオ治療薬の開発状況

来する 1mL あたり約  $10^7$  個の微生物が含まれている。1 回分ずつ使用できる浣腸製剤として提供されている。

RBL の臨床試験として実施された PUNCH CD 試験では、過去に 1 回以上の再発のある CDI 患者に対して RBL を 2 回投与した後、87.1% (27/31) の患者が 8 週目に再発を認めなかった<sup>17)</sup>。第 II 相試験 (PUNCH CD2) では、米国とカナダの 29 の医療機関で実施された。本試験では過去に 2 回以上の CDI 再発があり、標準治療の抗菌薬投与を行った患者、または入院を要する重症 CDI が 2 回以上あった患者を対象として、RBL の治療効果が検証された。本試験は、オープンラベル試験であり、RBL 群は 8 週目で 78.9% の奏効率であったのに対し、対照群では 30.7% であった ( $P < 0.0001$ )。有害事象としては、軽度から中等度の消化器症状が中心に報告されたが、RBL の忍容性は高いことが示された。治療開始 6 か月後、12 か月後、24 か月後の非再発率はそれぞれ 97%、95%、91% と高く、長期的な再発予防効果が示された。また RBL 投与後 1 週間以内に細菌叢の回復 (rebiosis) が起こり、最長 24 か月間安定した状態を維持することが示されている<sup>18,19)</sup>。

RBL は、第 IIb 相試験 (PUNCH CD2) および第 III 相試験 (PUNCH CD3) において、プラセボと比較して CDI の再発率を低下させることが示された。第 IIb 相試験では、再発率は RBL が 18.8%、プラセボが 51.8% だった<sup>20)</sup>。第 III 相試験では、再発率は RBL が 11.1%、プラセボが 36.4% であった ( $P = 0.002$ )。

これらの結果から RBL が CDI 再発の抑制効果があることが示された<sup>21)</sup>。

## 2. VOWST

VOWST は、Seres Therapeutics 社が開発した経口 LBP で、再発性 CDI に対する抗菌薬治療後の患者における CDI 予防として米国 FDA により承認されている。本剤は、健康なドナー便に由来する生きた Firmicutes 門の細菌の胞子で構成されている。再発性 CDI に対する抗菌薬治療後、2 ~ 4 日以内に経口カプセル剤として投与される。VOWST は抗菌薬排出のためクエン酸マグネシウムを最初に投与し、その後 3 日間連続で 1 日 1 回空腹時に 4 カプセルを経口投与する必要がある。第 I 相試験では、VOWST は 8 週目に 96.7% の CDI の臨床的改善を達成し、安全性も良好であった<sup>22)</sup>。第 II 相試験では、CDI の再発率を低減するという主要評価項目は達成されなかった。これは、VOWST の過少投与 (菌数:  $1 \times 10^8$  個) およびほとんどの被験者で診断に PCR 検査が使用されたためと考えられている。解析結果からは、プラセボと比較して VOWST を投与された 65 歳以上の患者の再発率が有意に低下した (それぞれ 45.2% vs 80%、RR, 1.77; 95% CI: 1.11-2.81)。VOWST は早期に消化管に定着することで、CDI 再発の減少 ( $P < 0.05$ ) および二次胆汁酸濃度の増加 ( $P < 0.0001$ ) と相関していた<sup>23)</sup>。

VOWST の第 IIb/III 相試験では、製剤中の菌数を 10 倍に増やしてその効果が検証された。この

ECOSPOR III 試験は、過去 12 か月間に 3 回以上の CDI を発症した患者 182 名を対象とした第 III 相試験であり、VOWST を 1 日 4 カプセル、3 日間投与した場合とプラセボを比較し、8 週間までの CDI 再発に対する有効性と安全性が示された<sup>24, 25)</sup>。その効果は 24 週まで持続した<sup>26)</sup>。RBL と同様に、移植された細菌叢への移行は早期に起こり、胆汁酸の増加や臨床転帰の改善を認めた。

### 3. CP101

米国の Finch therapeutics 社は FMT の臨床応用の研究を行い、CDI 用の経口生菌製剤 CP101 を開発した。CP101 は健康なドナー便を含み、細菌叢の多様性を高め、CDI を予防する<sup>27)</sup>。CP101 の投与は、前投薬の必要なく 10 カプセルを 1 回投与する。CP101 は PRISM3、PRISM-EXT の 2 つの第 II 相試験を行った<sup>28)</sup>。PRISM3 試験は、CDI 再発患者において、標準抗菌薬療法後に CP101 を投与する無作為二重盲検化試験であった。本試験では、65 歳以上で CDI 再発のリスクが高い初回再発 CDI 患者、または 2 回以上の再発 CDI を経験した患者が登録された。合計 198 名の患者が登録され、標準的な CDI 治療終了後、2 日以上経過してから CP101 またはプラセボを経口投与された。主要評価項目である 8 週目の CDI 未再発率は、CP101 群 (74.5%) とプラセボ群 (61.5%) で有意に高く、24 週目まで維持された。また、投与 1 週間以内に、CP101 投与群ではプラセボ群と比較して、16SrRNA 遺伝子配列測定による  $\alpha$  多様性とマイクロバイーム多様性の増加が観察され、この効果は 8 週間まで持続した。PRISM3 で CDI が再発した後に、CP101 の 2 回目を投与した 20 名のうち、14 名 (70%) が 8 週間の治癒持続を達成し、全体として約 80% が 24 週目までの PRISM-EXT 試験で未再発の維持を認めている。本治療において有害事象の報告はなかった。第 III 相試験である PRISM4 の登録は、ドナーの SARS-CoV-2 スクリーニングプロトコルのために FDA によって停止され、2022 年後半に一時再開されたが、2023 年 1 月に財政上の理由から試験を終了した。

### 4. VE303

VE303 は、Vedanta Biosciences 社が開発した LBP 製品である。VE303 はドナー便から作られた

ものではなく、ヒトの腸内に常在する 8 種類の Clostridia 綱の菌株で構成されている。ドナー便から直接得られる他の LBP とは異なり、VE303 は細菌細胞バンクから細菌を増殖させることにより、ヒトの腸の状態を模した適正製造基準 (GMP) の条件下に生体外で製造される。このプロセスにより、細菌の安全性、有効性、および培養毎の一貫性が保証される。

VE303 は経口投与され、腸内に定着し免疫系の調節により、腸内細菌の良好なバランスを保ち、*C. difficile* に拮抗する。VE303 は 14 日間の投与で、腸内の一次および二次胆汁酸、ならびに短鎖脂肪酸の形成へ影響をもたらすことも示唆されている。

VE303 の第 I 相試験は、製剤の安全性と忍容性を評価することを目的とした。本試験では、39 名を対象に経口バンコマイシン単独、または VE303 を用量漸増しつつ併用投与を行った。その結果、VE303 は試験したすべての用量で安全かつ良好な忍容性を示した。重篤な有害事象は報告されず、VE303 はバンコマイシンの薬物動態に影響を与えなかった。VE303 は抗 *C. difficile* 活性を有する常在菌である *Clostridium bifermentans* と同レベルまで *C. difficile* の増殖を抑制できることが示された<sup>29)</sup>。VE303 の安全性と忍容性は、第 I 相試験でバンコマイシンに起因して細菌叢が破壊 (dysbiosis) された健康人で評価された。VE303 は用量依存的に、抗菌薬により破壊された細菌叢を安全かつ効果的に回復させ、忍容性も良好であった<sup>30)</sup>。過去 6 か月間に 1 回以上の CDI 発症歴のある成人患者、または再発リスクの高い初発の CDI 患者 (65 歳以上で CDI 発症の危険因子を 1 つ以上有するか、75 歳以上) 79 名を対象とした第 II 相試験が行われた。8 週間の CDI 再発は、高用量 VE303 で 13.8% (有効率 86.2%)、低用量 VE303 で 37% (有効率 63%)、プラセボで 45.5% (有効率 54.5%) であった<sup>31)</sup>。

### 5. RBX7455

RBX7455 は、REBYOTA と同じ製法で作られたカプセルベースの治療薬である。本剤は経口カプセル剤であり、整腸剤を必要とせず投与することができる。RBX7455 の安全性と有効性は、第 I 相試験で評価された。この試験では、過去に 1 回以上の CDI 発症を有する 18 歳以上の成人 30 名が対象となった。

*C. difficile* 毒素の PCR または EIA で便が陽性であり、CDI に対する標準的な抗菌薬治療後に活動性の下痢がない患者を対象とした。FMT または RBL による前治療を受けた患者は除外した。患者は 3 つの投与スケジュール (RBX7455 4 カプセルを 1 日 2 回 4 日間投与するグループ 1、4 カプセルを 1 日 2 回 2 日間投与するグループ 2、2 カプセルを 1 日 2 回 2 日間投与するグループ 3) に分けられた。8 週間の無再発は、グループ 1 では 90%、グループ 2 では 80%、グループ 3 では 100% に認められた。6 か月後の細菌叢の評価では Bacteroidia 綱と Clostridia 綱が増加したことが明らかになった<sup>32,33)</sup>。

## 6. Non-toxigenic *C. difficile* (NTCD)

毒素産生遺伝子を持たず、入院患者に頻繁に感染する非毒素産生 *C. difficile* (Non-toxigenic *C. difficile*: NTCD) も注目されている<sup>34)</sup>。NTCD に初めに感染すると、動物モデルや患者においてその後の毒素産生性 *C. difficile* 感染を防ぐことができた<sup>35,36)</sup>。NTCD 株の 1 つである NTCD-M3 (旧称: VP20621) は、第 II 相試験において安全性と有効性が実証された<sup>37)</sup>。NTCD-M3 芽胞の経口投与は安全で忍容性が高く、抗菌薬で治癒した患者の CDI 再発を抑制した<sup>37,38)</sup>。しかし、NTCD で懸念されるのは、水平遺伝子移動によって毒素産生遺伝子を獲得する可能性であり<sup>39)</sup>、これが生体内で起こるかどうかはまだ不明で、厳重な監視が必要である。LBP は細菌叢を回復させるだけでなく、*C. difficile* に直接作用する可能性がある。ADS024 (旧称: ART24) は健康なドナー便から分離された *Bacillus velezensis* の単株 LBP である。ADS024 は *C. difficile* 株に対して、直接阻害と毒素分解を含む 2 つの作用を示す<sup>40,41)</sup>。本製品は CDI 患者を対象に安全性を評価する第 I 相試験を終了した<sup>42)</sup>。

## おわりに

CDI の発症、再発は患者のみならず社会的に大きな影響を与えている。FMT は CDI 再発の治療に用いられたが製品の安全性、標準化が懸念材料となっている。LBP は、CDI 再発予防に対する有効性と安全性の両方が実証された。次のステップとして、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、免疫不全者などの

基礎疾患を持つ、よりリスクの高い患者や、先行試験で評価されていない基礎疾患を持つ患者における有効性を評価する必要がある。LBP の投与時期、抗菌薬の休止期間、投与経路に関しては未だ議論の余地がある。LBP は今後さらなる研究が望まれる。

## 文 献

- Hall AJ, Curns AT, McDonald LC, et al. The roles of *Clostridium difficile* and norovirus among gastroenteritis-associated deaths in the United States, 1999-2007. *Clin Infect Dis*. 2012; **55**(2): 216-223.  
<https://doi.org/10.1093/cid/cis386> (in eng).
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015; **372**(9): 825-834.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408913> (in eng).
- Nagarakanti S, Orenstein R. Treating *Clostridioides difficile*: Could Microbiota-based Live Biotherapeutic Products Provide the Answer? *Infect Drug Resist*. 2023; **16**: 3137-3143.  
<https://doi.org/10.2147/idr.S400570> (in eng).
- 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会. *Clostridioides difficile* 感染症 診療ガイドライン 2022. 日本化学療法学会雑誌. 2023; **71**(1): 1-90.
- DuPont HL. The Search for Effective Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011; **364**(5): 473-475.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMe1013236>.
- Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2017; **376**(4): 305-317.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602615>.
- Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Gut microbiota changes associated with *Clostridioides difficile* infection and its various treatment strategies. *Gut Microbes*. 2023; **15**(1): 2223345.  
<https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2223345> (in eng).
- Deshpande A, Hurlless K, Cadnum JL, et al. Effect of Fidaxomicin versus Vancomycin on Susceptibility to Intestinal Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci and *Klebsiella pneumoniae* in Mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; **60**(7): 3988-3993.  
<https://doi.org/10.1128/aac.02590-15> (in eng).
- Ajami NJ, Cope JL, Wong MC, et al. Impact of Oral Fidaxomicin Administration on the Intestinal Microbiota and Susceptibility to *Clostridium difficile* Colonization in Mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; **62**(5).  
<https://doi.org/10.1128/aac.02112-17> (in eng).
- Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018; **3**(11): 1255-1265.  
<https://doi.org/10.1038/s41564-018-0257-9> (in eng).

- 11) Thorpe CM, Kane AV, Chang J, et al. Enhanced preservation of the human intestinal microbiota by ridinilazole, a novel *Clostridium difficile*-targeting antibacterial, compared to vancomycin. *PLoS One*. 2018; **13**(8): e0199810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199810> (in eng).
- 12) Okhuysen PC, Ramesh M, Garey KW, et al., editors. 730. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ridinilazole Compared with Vancomycin for the Treatment of *Clostridioides difficile* Infection. *Open Forum Infectious Diseases*; 2022: Oxford University Press US.
- 13) van Nood E, Vriese A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; **368**(5): 407-415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>.
- 14) Seekatz AM, Safdar N, Khanna S. The role of the gut microbiome in colonization resistance and recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022; **15**: 17562848221134396. <https://doi.org/10.1177/17562848221134396> (in eng).
- 15) McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, 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**(7): 987-994. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy149> (in eng).
- 16) Tariq R, Hayat M, Pardi D, et al. Predictors of failure after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; **40**(7): 1383-1392. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04163-z> (in eng).
- 17) Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, et al. Safety and Durability of RBX2660 (Microbiota Suspension) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Results of the PUNCH CD Study. *Clin Infect Dis*. 2016; **62**(5): 596-602. <https://doi.org/10.1093/cid/civ938> (in eng).
- 18) Orenstein R, Dubberke ER, Khanna S, et al. Durable reduction of *Clostridioides difficile* infection recurrence and microbiome restoration after treatment with RBX2660: results from an open-label phase 2 clinical trial. *BMC Infect Dis*. 2022; **22**(1): 245. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07256-y> (in eng).
- 19) Orenstein R. The Role of Microbiome-Based Therapeutics in *Clostridioides difficile* Infection: Durable, Long-Term Results of RBX2660. *Infect Dis Ther*. 2023; **12**(1): 1-7. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00714-9> (in eng).
- 20) Dubberke ER, Orenstein R, Khanna S, et al. Final Results from a Phase 2b Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of RBX2660: A Microbiota-Based Drug for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Infect Dis Ther*. 2023; **12**(2): 703-709. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00744-3> (in eng).
- 21) Khanna S, Assi M, Lee C, et al. Efficacy and Safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with a Bayesian Primary Analysis for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Drugs*. 2022; **82**(15): 1527-1538. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01797-x> (in eng).
- 22) Khanna S, Pardi DS, Kelly CR, et al. A Novel Microbiome Therapeutic Increases Gut Microbial Diversity and Prevents Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J Infect Dis*. 2016; **214**(2): 173-181. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv766> (in eng).
- 23) McGovern BH, Ford CB, Henn MR, et al. SER-109, an Investigational Microbiome Drug to Reduce Recurrence After *Clostridioides difficile* Infection: Lessons Learned From a Phase 2 Trial. *Clin Infect Dis*. 2021; **72**(12): 2132-2140. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa387> (in eng).
- 24) Khanna S, Sims M, Louie TJ, et al. SER-109: An Oral Investigational Microbiome Therapeutic for Patients with Recurrent *Clostridioides difficile* Infection (rCDI). *Antibiotics (Basel)*. 2022; **11**(9): 1234. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091234> (in eng).
- 25) Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2022; **386**(3): 220-229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106516> (in eng).
- 26) Sims MD, Khanna S, Feuerstadt P, et al. Safety and Tolerability of SER-109 as an Investigational Microbiome Therapeutic in Adults With Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Trial. *JAMA Netw Open*. 2023; **6**(2): e2255758. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.55758> (in eng).
- 27) Khanna S, Kelly CR, Louie T, et al. S131 CP101, an Investigational orally administered microbiome therapeutic, increases intestinal microbiome diversity and prevents recurrent *C. difficile* Infection: Results from a randomized, placebo-controlled trial. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2021; **116**: S57.
- 28) Allegretti JR, Kelly CR, Fischer M, et al. Tu1519: CP101, an investigational microbiome therapeutic for the prevention of recurrent *C. difficile* infection: a combined analysis of the PRISM3 (Randomized Placebo-Controlled) and PRISM-EXT (Open-Label) trials. *Gastroenterology*. 2022; **162**(7): S-995-S-996.
- 29) Dsouza M, Menon R, Crossette E, et al. Colonization of the live biotherapeutic product VE303 and modulation of the microbiota and metabolites in healthy volunteers. *Cell Host Microbe*. 2022; **30**(4): 583-598.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.03.016> (in eng).
- 30) Bobilev D, Bhattarai S, Menon R, et al. editors. 1953. VE303, a rationally designed bacterial consortium for prevention of recurrent *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) infection (rCDI), stably restores the gut microbiota after vancomycin (vanco)-induced dysbiosis in adult healthy

- volunteers(HV). Open Forum Infectious Diseases; 2019: Oxford University Press US.
- 31) Louie T, Golan Y, Khanna S, et al. VE303, a defined bacterial consortium, for prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023; **329**(16): 1356-1366.
  - 32) Khanna S. Microbiota restoration for recurrent *Clostridioides difficile*: Getting one step closer every day! *J Intern Med*. 2021; **290**(2): 294-309.  
<https://doi.org/10.1111/joim.13290>(in eng).
  - 33) Khanna S, Pardi DS, Jones C, et al. RBX7455, a non-frozen, orally administered investigational live biotherapeutic, is safe, effective, and shifts patients' microbiomes in a phase 1 study for recurrent *Clostridioides difficile* infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; **73**(7): e1613-e1620.
  - 34) Shim JK, Johnson S, Samore MH, et al. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet*. 1998; **351**(9103): 633-636.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)08062-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)08062-8)(in eng).
  - 35) Wilson KH, Sheagren JN. Antagonism of toxigenic *Clostridium difficile* by nontoxigenic *C. difficile*. *Journal of Infectious Diseases*. 1983; **147**(4): 733-736.
  - 36) Seal D, Borriello SP, Barclay F, et al. Treatment of relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea by administration of a non-toxigenic strain. *Eur J Clin Microbiol*. 1987; **6**(1): 51-53.  
<https://doi.org/10.1007/bf02097191>(in eng).
  - 37) Gerding DN, Meyer T, Lee C, et al. Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *Jama*. 2015; **313**(17): 1719-1727.
  - 38) Villano SA, Seiberling M, Tatarowicz W, et al. Evaluation of an oral suspension of VP20621, spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3, in healthy subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012; **56**(10): 5224-5229.
  - 39) Brouwer MS, Roberts AP, Hussain H, et al. Horizontal gene transfer converts non-toxigenic *Clostridium difficile* strains into toxin producers. *Nature communications*. 2013; **4**(1): 2601.
  - 40) O' Donnell MM, Hegarty JW, Healy B, et al. Identification of ADS024, a newly characterized strain of *Bacillus velezensis* with direct *Clostridioides difficile* killing and toxin degradation bio-activities. *Scientific Reports*. 2022; **12**(1): 9283.
  - 41) Xie Y, Estrada AC, Nelson B, et al. ADS024, a *Bacillus velezensis* strain, protects human colonic epithelial cells against *C. difficile* toxin-mediated apoptosis. *Frontiers in Microbiology*. 2022; **13**.
  - 42) Wang R. *Clostridioides difficile* infection: microbe-microbe interactions and live biotherapeutics. *Frontiers in Microbiology (Mini Review)*. 2023; **14**.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1182612>(in English).

\*引用については、すべて2023年7月1日とした。