

平成18年4月13日 食品安全委員会決定
(平成26年3月31日 最終改正)

食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の 重要度のランク付けについて (改訂案)

【事務局より】

第34回WGまでに合意された修正を赤字で、第35回WGの審議対象の修正を青字で記載しています。

食品安全委員会(以下「委員会」という。)は、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」(平成162004年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。)に沿って、飼料添加物及び動物用医薬品に起因する薬剤耐性菌の食品健康影響を評価するための基礎資料として、食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けを行った。

このランク付けは、農林水産省から提出された資料等を基にして、評価指針の第2章の第2の3に示した影響評価を行う際に用いることを目的としている。影響評価は、ヒトが「ハザード」に特定された薬剤耐性菌に暴露された結果、生じる可能性がある疾病と当該疾病の治療に用いられているヒト用抗菌性物質の医療上の重要性を考慮して行われる。例えば、ヒトが動物用抗菌性物質に耐性化した薬剤耐性菌に食品を介して暴露されて感染症を発症した場合に治療薬はあるのか、また、そのヒト用抗菌性物質は医療分野においてどの程度重要なのかなどを精査し、当該薬剤耐性菌がヒトの健康に与える影響を評価することを想定している。

このことから、医療分野における重要性等を考慮し、日本における代表的なヒト用抗菌性物質をランク付けた。食品安全委員会は、このランク付けは薬剤耐性菌の食品健康影響評価に焦点を当てたものであり、医療分野を網羅した重要性の絶対的な尺度ではないと認識している。また、評価は、このランク付けと評価指針で求めた関連の科学的情報を用いて、総合的に行うこととしている。

今般、委員会は、平成26年3月31日以降の日本国内におけるヒト用抗菌性物質の承認状況の変化及び世界保健機関(WHO)、欧州連合、米国及び豪州のランク付けの動向等を踏まえ、本ランク付けを改訂した。今後は、原則としてこのランク付けを影響評価に際して用いることとする。

1. 重要度のランク付けの考え方

食品安全委員会では、薬剤耐性菌の食品健康影響評価のためのランク付けを作成するには、ヒト用抗菌性物質の重要性の程度を基準として設定することが適切であると判断した。そこで、公益社団法人日本化学療法学会及び一般社団法人日本感染症学会等が示す各種治療の手引きを基に、ヒト用抗菌性物質の抗菌活性や対象病原菌等の生物学的特性、ヒトにおける薬物動態、使用頻度や使用量等の汎用性、投与経路や用法用量、薬剤耐性化のメカニズム等の微生物学的な情報等を広く収集して検討した。さらに、家畜等に由来する薬剤耐性菌の問題は、OIE及びWHO等を始めとして国際的にも関心が高いことから、国際的整合性を図ることが必要であると判断し、関連情報を集め検討を加えた。

検討の結果、日本で使用されているヒト用抗菌性物質を重要度別にランク付ける際に

1 は、少なくとも次の4点を考慮する必要があると判断した。

- 2 ・ 当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合の代替薬の有無
- 3 ・ 当該抗菌性物質の治療対象となる病原菌に対する抗菌活性及び抗菌スペクトル
- 4 ・ 治療対象である病原菌にヒトが感染した場合に、引き起こされる健康被害の程度
- 5 ・ 当該抗菌性物質に対する細菌の薬剤耐性化のメカニズム

6
7 これらの4点のうち、「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合の代替
8 薬の有無」に主眼をおくことにより、簡潔でわかりやすいランク付けの基準を設定する
9 ことが可能であると判断した。さらに、実際にヒト用抗菌性物質をランク付ける際には、
10 他の3点について総合的に考慮する必要があるとした。

11 以上のことを踏まえて、次のように重要度をランク付けるための基準を設定し、食品
12 を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けを抗
13 菌性物質の系統を中心にとりまとめた。

14 15 2. 重要度をランク付けるための基準

16 17 I：きわめて高度に重要

18 ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほ
19 とんど無いもの。

20 II：高度に重要

21 当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬がある
22 が、その数がIIIにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合。

23 III：重要

24 当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なっ
25 た系統に有効な代替薬が十分にあるもの。

26 27 3. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付け

28 29 Iにランク付けされるもの

- 30 ・ 14員環及び15員環構造を有するマクロライド系に属するもの（エリスロマ
31 イシンを除く。）
- 32 ・ イミペネム／レレバクタム
- 33 ・ オキサゾリジノン系に属するもの
- 34 ・ カナマイシン系のアルベカシン
- 35 ・ カルバペネム系に属するもの
- 36 ・ グリコペプチド系に属するもの
- 37 ・ グリシルサイクリン系に属するもの
- 38 ・ 抗結核薬
- 39 ・ 第3世代及び第4世代セフェム¹並びにオキサセフェム系に属するもの
- 40 ・ ポリペプチド系のコリスチン及びポリミキシニン B
- 41 ・ フィダキソマイシン（18員環構造を有するマクロライド系）

¹代表的なグラム陰性菌に対する抗菌活性を基にセフェム系抗菌性物質を分類。このうち、緑膿菌及びグラム陽性菌に対して抗菌活性を有するセフェム系を第4世代とした。

- 1 • フルオロキノロン系に属するもの
- 2 • ムピロシン
- 3 • モノバクタム系に属するもの
- 4 • リポペプチド系に属するもの
- 5 • ~~深刻な疾病の原因菌に対して抗菌活性を有する新しい抗菌性物質~~

6
7 IIにランク付けされるもの

- 8 • ~~β-ラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの~~
- 9 • カナマイシン系の耐性菌抵抗性を改良したもの（アルベカシンを除く。）、ゲ
10 ンタマイシン・シソマイシン系及びストレプトマイシン系に属するもの
- 11 • クラブラン酸/アモキシシリン
- 12 • クロラムフェニコール系に属するもの
- 13 • ~~ストレプトグラミン系に属するもの~~
- 14 • スペクチノマイシン系に属するもの
- 15 • スルバクタム/アンピシリン（トシル酸スルタミシリン）
- 16 • スルファメトキサゾール/トリメトプリム
- 17 • 第2世代セフェム系に属するもの（オキサセフェム系に属するものを除く。）
- 18 • タゾバクタム/ピペラシリン
- 19 • テトラサイクリン系の活性の持続性を強化したもの
- 20 • ペニシリン系に属するもの
- 21 • ペネム系に属するもの
- 22 • ホスホマイシン
- 23 • リンコマイシン系に属するもの
- 24 • マクロライド系のエリスロマイシン

25
26 【事務局より】

27 βラクタマーゼ阻害薬が配合されたものについては、第34回WGの審議で、セフォペラ
28 ゾン/スルバクタム、セフトロザン/タゾバクタムの扱いのみ保留となっております
29 た。資料6-1 討議文書の3. 解決にむけたオプションに沿って、これら2剤の扱いに
30 ついてどちらのオプションを支持されるか御意見をお願いいたします。

31 なお、第34回WGでランクについて合意された4剤は上記のランクI又はランクIIに追記
32 済みです。継続審議のセフォペラゾン/スルバクタムとセフトロザン/タゾバクタム
33 は、WGで決定されたオプションに応じて追記をいたしますが、具体的な追記方法につ
34 いて御意見がありましたら併せてお知らせ下さい

35
36 ○オプション1（個別にランク付け）を支持する御意見

37 【池専門参考人】

38 机上配付資料2のとおり、セフォペラゾン/スルバクタム、セフトロザン/タゾバクタ
39 ムはいずれもランクIIとすることを提案。

40
41 ○オプション2（配合相手の抗菌性物質に合わせてランク付け）を支持する御意見

42 【浅井専門委員、荒川専門委員】

1 オプション2を支持。

2 【早川専門委員】

3 「第3世代以上のセフェム系及び全てのオキサセフェム系に属するもの」に修正するこ
4 とも含め、オプション2を支持。

5 追記方法については、「3の注釈にまとめて入れる」方針が良い。

6
7 IIIにランク付けされるもの

- 8 ・ 16員環構造を有するマクロライド系に属するもの
- 9 ・ ~~アストロマイシン系~~、フラジオマイシン系及びカナマイシン系の天然型に属
10 するもの
- 11 ・ ~~オゼノキサシン (キノロン系) キノロン系に属するもの (フルオロキノロン
12 系に属するものを除く。)~~
- 13 ・ スルホンアミド系に属するもの
- 14 ・ 第1世代セフェム系に属するもの
- 15 ・ テトラサイクリン系の天然型に属するもの
- 16 ・ ニトロイミダゾール系に属するもの
- 17 ・ フシジン酸
- 18 ・ ポリペプチド系に属するもの (コリスチン及びポリミキシン Bを除く。)

19
20 4. 重要度の基準及びランク付けの見直し

21 **食品安全**委員会では、薬剤耐性菌の分布の状況や耐性化のレベルの変化、新規の抗菌
22 性物質の開発などの、薬剤耐性菌や抗菌性物質に関する情報を収集し、新たな科学的知
23 見等が明らかになった時には適宜、基準及びランク付けを見直すこととする。

24
25 5. 主な参考文献

- 26 1) 水島裕 編, 今日の治療薬 2004 年版解説と便覧, 南江堂, (2004).
- 27 2) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, (2005).
- 28 3) 日本抗生物質学術協議会, 八木澤守正 監, 最新「抗菌薬」一覧表, Medicament News 2004 年 7
29 月 25 日付け第 1806 号付録, ライフ・サイエンス, (2004).
- 30 4) 戸塚恭一, 橋本正良 監, 日本語版 サンフォード感染症治療ガイド 2005 (第 35 版), ライフサ
31 イエンス出版, (2005).
- 32 5) 荒川 宜親, アミノ配糖体系抗生物質の分類について, 動物用医薬品 (第 36 回) ・ 肥料・飼料等
33 (第 14 回) 合同専門調査会 (薬剤耐性菌に関する WG) 審議資料, (2005).
- 34 6) 池 康嘉, セフェム系薬剤の世代分類, 動物用医薬品 (第 36 回) ・ 肥料・飼料等 (第 14
35 回) 合同専門調査会 (薬剤耐性菌に関する WG) 審議資料, (2005).
- 36 7) 池 康嘉, 抗生物質使用ガイドライン, 群馬大学医学部附属病院, (1996).
- 37 8) 吉田勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 木村美司, 山野佳則, 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サ
38 ーベイランスー2000 年分離グラム陰性菌に対する抗菌力ー, 日本化学療法学会誌, Vol.51, No.4.
- 39 9) Joel G. Hardman, et al, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,
40 10th edition, McGraw-Hill, (2001).
- 41 10) Wolfgang K. Joklik, Hilda P. Willett et al, Zinsser Microbiology, 20th edition, Prentice-Hall
42 International Inc, (1992).
- 43 11) Mingeot-Leclercq MP, et al., Aminoglycosides: activity and resistance, Antimicrob Agents
44 Chemother, 43, 727-737, (1999).
- 45 12) Shaw KJ, et al, Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial
46 relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes, Microbiol Rev 57, 138-163, (1993).

- 1 13) Poole K, Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 479-
2 87, (2005).
- 3 14) Chow JW, Aminoglycoside resistance in enterococci, *Clin Infect Dis*, 31, 586-589, (2000).
- 4 15) Ida T, Okamoto R, Shimauchi C, Okubo T, Kuga A, Inoue M, Identification of
5 aminoglycoside-modifying enzymes by susceptibility testing: epidemiology of methicillin-
6 resistant *Staphylococcus aureus* in Japan, *J Clin Microbiol*, 39, 3115-3121, (2001).
- 7 16) Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin P, Lambert T, Worldwide disseminated armA
8 aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1548,
9 *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 2949-2953, (2005).
- 10 17) Yamane K, Wachino J, Doi Y, Kurokawa H, Arakawa Y, Global spread of multiple
11 aminoglycoside resistance genes, *Emerg Infect Dis*, 11, 951-953, (2005).
- 12 18) Yan JJ, Wu JJ, Ko WC, Tsai SH, Chuang CL, Wu HM, Lu YJ, Li JD, Plasmid-mediated
13 16S rRNA methylases conferring high-level aminoglycoside resistance in *Escherichia coli*
14 and *Klebsiella pneumoniae* isolates from two Taiwanese hospitals, *J Antimicrob Chemother*,
15 54, 1007-1012, (2004).
- 16 19) Yamane K, Doi Y, Yokoyama K, Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Kato H,
17 Arakawa Y, Genetic environments of the *rmtA* gene in *Pseudomonas aeruginosa* clinical
18 isolates, *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 2069-2074, (2004).
- 19 20) Doi Y, Yokoyama K, Yamane K, Wachino J, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, Kato H,
20 Arakawa Y, Plasmid-mediated 16S rRNA methylase in *Serratia marcescens* conferring high-
21 level resistance to aminoglycosides, *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 491-496, (2004).
- 22 21) Galimand M, Courvalin P, Lambert T, Plasmid-mediated high-level resistance to
23 aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation, *Antimicrob Agents*
24 *Chemother*, 47, 2565-2571, (2003).
- 25 22) Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H,
26 Arakawa Y, Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*, *Lancet*,
27 362, 1888-1893, (2003).
- 28 23) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center
29 for Veterinary Medicine, Guidance for industry # 152, (2003).
- 30 24) [ASTAGEAGAR, Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and](#)
31 [Animal Health in Australia, \(2018\)](#)~~Importance Rating and Summary of Antibiotic Use in~~
32 ~~Humans in Australia Draft Veterinary Drugs Directorate Guidance for Industry~~
33 ~~Preparation of Veterinary New Drugs Submissions - Human Safety Requirements~~
- 34 25) Health Canada, Categorization of antimicrobial drugs based on importance in human
35 medicine, (2009).
- 36 26) WHO, Critically Important Antimicrobials for Human Medicine ~~6th~~^{3rd} revision, (2019~~11~~).
- 37 27) 日本化学療法学会, コリスチンの適正使用に関する指針作成委員会, コリスチンの適正使用
38 に関する指針, *日本化学療法学会誌*, Vol.60, No.4, (2012).
- 39 28) Andre Bryskier (ed.). *Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals*. ASM Press,
40 Washington, (2005).
- 41 29) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial
42 Disk Susceptibility Tests; Approved Standard— Eleventh Edition. M02-A11, Vol. 32, No.1.
43 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, (2012).
- 44 30) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial
45 Susceptibility Testing; Twenty Second Informational Supplement. M100-S22, Vol.32, No.3.
46 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, (2012).
- 47 31) [U.S. Food and Drug Administration, Concept Paper: Potential Approach for Ranking of](#)
48 [Antimicrobial Drugs According to Their Importance in Human Medicine: A Risk](#)
49 [Management Tool for Antimicrobial New Animal Drugs.](#)
- 50 32) [EMA. Answer to the First Request from the European Commission for Scientific Advice on](#)
51 [the Impact on Public Health and Animal Health of the Use of Antibiotics in Animals, II.](#)
52 [Answer to the Second Request from the EC \(Ranking of Antibiotics\), \(2014\).](#)
- 53 33) [EMA. Categorisation of Antibiotics in the European Union, \(2019\).](#)