

平成18年4月13日 食品安全委員会決定

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

食品安全委員会は、「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」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、日本における代表的なヒト用抗菌性物質を対象として、医療分野における重要性をランク付けた。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。

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、日本化学療法学会及び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。

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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

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、他の3点について総合的に考慮する必要があるとした。

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菌性物質の系統を中心にとりまとめた。

2. 重要度をランク付けるための基準

I：きわめて高度に重要

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とんど無いもの。

II：高度に重要

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。

Ⅲ：重要

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、同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの。

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

Iにランク付けされるもの

- ・ 14員環及び15員環構造を有するマクロライド系（エリスロマイシンを除く。）
- ・ オキサゾリジノン系に属するもの
- ・ カナマイシン系のアルベカシン
- ・ カルバペネム系に属するもの
- ・ グリコペプチド系に属するもの
- ・ ケトライド系に属するもの
- ・ 抗結核薬
- ・ ストレプトグラミン系に属するもの
- ・ 第3世代（オキサ型を含む。）及び第4世代セフェム系※に属するもの
- ・ フルオロキノロン系に属するもの
- ・ ムピロシン
- ・ 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

※ 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。

Ⅱにランク付けされるもの

- ・ β -ラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの
- ・ 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
- ・ スルホンアミド系のトリメトプリムが配合されたもの
- ・ 第2世代セフェム系（オキサ型を含む。）に属するもの
- ・ テトラサイクリン系の活性の持続性を強化したもの
- ・ ペニシリン系の広域型のもの及びペニシリン G（ベンジルペニシリン）
- ・ ペネム系に属するもの
- ・ ホスホマイシン
- ・ モノバクタム系に属するもの
- ・ リンコマイシン系に属するもの及びエリスロマイシン

Ⅲにランク付けされるもの

- ・ 16員環構造を有するマクロライド系
- ・ アストロマイシン系、スペクチノマイシン系、フラジオマイシン系及びカナマイシン系の天然型に属するもの
- ・ オールドキノロン系に属するもの
- ・ クロラムフェニコール系に属するもの
- ・ スルホンアミド系に属するもの
- ・ 第1世代セフェム系に属するもの
- ・ テトラサイクリン系の天然型に属するもの
- ・ フシジン酸
- ・ ペニシリン系のうちペニシリナーゼ抵抗性及び耐酸性を有するもの
- ・ ポリペプチド系に属するもの

4. 重要度の基準及びランク付けの見直し

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。

5. 主な参考文献

- 1) 水島裕 編, 今日の治療薬 2004 年版解説と便覧, 南江堂, (2004).
- 2) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用の手引き, 協和企画, (2004).
- 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 月 25 日付け第 1806 号付録, ライフ・サイエンス, (2004).
- 4) 戸塚恭一, 橋本正良 監, 日本語版 サンプル感染症治療ガイド 2005 (第 35 版), ライフサイエンス出版, (2005).

- 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 (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).
- 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 回) 合同専門調査会 (薬剤耐性菌に関するWG) 審議資料, (2005).
- 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).
- 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.
- 9) Joel G. Hardman, *et al*, Goodman & Gilman' s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw-Hill, (2001).
- 10) Wolfgang K. Joklik, Hilda P. Willett *et al*, Zinsser Microbiology, 20th edition, Prentice-Hall International Inc, (1992).
- 11) Mingeot-Leclercq MP, *et al.*, Aminoglycosides: activity and resistance, Antimicrob Agents Chemother, 43, 727-737, (1999).
- 12) Shaw KJ, *et al*, Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes, Microbiol Rev 57, 138-163, (1993).
- 13) Poole K, Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrob Agents Chemother, 49, 479-87, (2005).
- 14) Chow JW, Aminoglycoside resistance in enterococci, Clin Infect Dis, 31, 586-589, (2000).
- 15) Ida T, Okamoto R, Shimauchi C, Okubo T, Kuga A, Inoue M, Identification of aminoglycoside-modifying enzymes by susceptibility testing: epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan, J Clin Microbiol, 39, 3115-3121, (2001).
- 16) Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin P, Lambert T, Worldwide disseminated *armA* aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1548, Antimicrob Agents Chemother, 49, 2949-2953, (2005).
- 17) Yamane K, Wachino J, Doi Y, Kurokawa H, Arakawa Y, Global spread of multiple aminoglycoside resistance genes, Emerg Infect Dis, 11, 951-953, (2005).
- 18) Yan JJ, Wu JJ, Ko WC, Tsai SH, Chuang CL, Wu HM, Lu YJ, Li JD, Plasmid-mediated 16S rRNA methylases conferring high-level aminoglycoside resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from two Taiwanese hospitals, J Antimicrob Chemother, 54, 1007-1012, (2004).
- 19) Yamane K, Doi Y, Yokoyama K, Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Kato H, Arakawa Y, Genetic environments of the *rmtA* gene in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, Antimicrob Agents Chemother, 48, 2069-2074, (2004).
- 20) Doi Y, Yokoyama K, Yamane K, Wachino J, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, Kato H, Arakawa Y, Plasmid-mediated 16S rRNA methylase in *Serratia marcescens* conferring high-level resistance to aminoglycosides, Antimicrob Agents Chemother, 48, 491-496, (2004).

- 21) Galimand M, Courvalin P, Lambert T, Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation, *Antimicrob Agents Chemother*, 47, 2565-2571, (2003).
- 22) Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H, Arakawa Y, Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*, *Lancet*, 362, 1888-1893, (2003).
- 23) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine, Guidance for industry # 152, (2003).
- 24) EAGAR, Importance Rating and Summary of Antibiotic Use in Humans in Australia Draft Veterinary Drugs Directorate Guidance for Industry Preparation of Veterinary New Drugs Submissions : Human Safety Requirements
- 25) Health Canada, Veterinary Drugs Directorate, Draft Report of the Consultation with Stakeholders on the Development of a Risk Management Strategy on Antimicrobial Resistance Associated with Animal Use of Antimicrobial Agents, (2003).
- 26) WHO, Critically Important Antibacterial Agents for Human Medicine for Risk Management Strategies of Non-Human Use, (2005).