

「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」の見直しについて（案）

1. 経緯

「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」（以下「重要度ランク」という。）^{注1}（参照 1）について、平成 25 年 1 月 22 日に開催された薬剤耐性菌に関するワーキンググループで、ストレプトグラミン系、ポリペプチド系に属するものうちコリスチン及びポリミキシシン B について重要度ランクの変更が了承された。また、その他いくつかの抗菌性物質について、WHO の「Critically important antimicrobials for human health」（以下「WHO ランク」という。）（参照 2）、カナダの「Categorization of antimicrobial drugs based on importance in human medicine」（以下、「カナダランク」という。）（参照 3）の近年の改正等を参考として、次回以降重要度ランクの見直しを検討することとされた。また、現行の重要度ランクにおけるセフェム系抗菌性物質の記載についても検討することとされた。

2. 重要度ランク見直しの概要

（1）モノバクタム系（重要度ランクⅡ：WHO ランクⅠ：カナダランクⅠ）^{注2}（参照 4）

2011 年に WHO ランクにおいて、「Highly important」から「Critically important」にランクが上げられている（変更理由：多剤耐性グラム陰性菌の治療に用いられる限られた薬剤であるため）。

【専門委員コメント】メタロ型カルバペネマーゼ産生菌に有効性が期待できるな唯一のβ-ラクタム薬である。

<重要度ランク見直し>多剤耐性グラム陰性菌感染症に関して代替薬は少ないため、ⅡからⅠに変更してはどうか。

（2）第 2 世代セフェム系のうちオキサ型のもの（重要度ランクⅡ：WHO ランクⅡ：カナダランクなし）（参照 5）

WHO ランクでは、他の第 1 世代セファロスポリン、第 2 世代セファロスポリン及びセファマイシンと同様に「Highly important」とされている。

【専門委員コメント】カルバペネム系以外で基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌に有効な数少ない抗菌性物質である。

<重要度ランク見直し>ESBL 産生菌に関して代替薬は少なく、また、欧米と

比較して日本ではよく使用されていることから、ⅡからⅠに変更してはどうか。

(3) ホスホマイシン (重要度ランクⅡ : WHO ランクⅠ : カナダランクⅢ) (参照 6)

2011 年に WHO ランクにおいて、「Important」から「Critically important」にランクが上げられている (変更理由 : ESBL 産生大腸菌による尿路感染症の限られた治療薬であるため)。

<重要度ランク見直し>ESBL 産生菌の治療においては有効な場合があるが、フルオロキノロン系、アミノグリコシド系、オキサセフェム系、カルバペネム系等代替薬が多数あるため、Ⅱのままとしてはどうか。

(4) スルホンアミド系のトリメトプリムが配合されたもの (重要度ランクⅡ : WHO ランクⅡ : カナダランクⅡ) (参照 7)

WHO ランクでは、「Highly important」とされている。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に使用されることもある。

【専門委員コメント】ニューモシスチス肺炎の第一選択薬であり、また、MRSA に起因する皮膚軟部組織感染症において、最後の頼み的な薬剤である。

<重要度ランク見直し>MRSA 感染症に関してはバンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド等の代替薬がある。ニューモシスチス肺炎について、対象となるのは真菌であり、薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価に与える影響は小さいと考えられる。以上の事から、Ⅱのままとしてはどうか。

(5) 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 (重要度ランクⅢ : WHO ランクⅡ (メチシリンはⅠ) : カナダランクⅡ) (参照 8)

2007 年に、WHO ランクにおいて、「Important」から「Highly important」にランクが上げられている (変更理由 : 地域によってはブドウ球菌感染症の限られた治療薬であり、MRSA を含んだ黄色ブドウ球菌が動物からヒトに伝達されるため)。

【専門委員コメント】メチシリン感受性黄色ブドウ球菌のβ-ラクタマーゼ産生菌の数少ない選択肢の一つであり、また、A 群 (β 溶血性)、B 群、肺炎レンサ球菌、緑色レンサ球菌の有効な治療薬の一つである。

<重要度ランク見直し>β-ラクタマーゼ産生黄色ブドウ球菌の治療において代替薬は少ないため、ⅢからⅡに変更してはどうか。

(6) クロラムフェニコール系に属するもの(重要度ランクⅢ:WHO ランクⅡ:カナダランクⅢ)(参照9)

2007年に、WHO ランクにおいて、「Important」から「Highly important」にランクが上げられている(変更理由:地域によっては髄膜炎、腸チフス、呼吸器感染症の限られた治療薬であり、ブドウ球菌感染症の限られた治療薬であり、フロルフェニコール耐性遺伝子及びクロラムフェニコール耐性サルモネラが動物からヒトに伝達される証拠があるため)。

髄膜移行性がよく、髄膜炎菌、肺炎球菌、リステリアにも有効であるため髄膜炎の治療における有効な抗菌性物質であり、有効な代替薬が十分にあるとは言えない。

<重要度ランク見直し>髄膜移行性がよく、髄膜炎菌、肺炎球菌、リステリアにも有効であるため髄膜炎の治療における有効な抗菌性物質であり、代替薬が十分にあるとは言えないため、ⅢからⅡに変更してはどうか。

(7) グリシルサイクリン系に属するもの(現在重要度ランクなし:WHO ランクⅠ:カナダランクⅠ)(参照10)

WHO ランクでは、「Critically important」とされている。

2012年にヒト用医薬品として承認された。

<重要度ランク見直し>多剤耐性アシネトバクター感染症の治療に用いられる数少ない薬剤の一つであるため新たにⅠに追加してはどうか。

3. セフェム系抗菌性物質の記載について

(1) 現状

セフェム系抗菌性物質の記載については、重要度ランク作成時に抗菌スペクトルを基準として別紙1のとおり整理されてきた。(参照11)これに基づき、セファマイシン及びオキサセフェムも含めて第1世代から第4世代に分類している。

一方、諸外国のガイドライン、ランク付け等では、セファマイシン及びオキサセフェムについては明確な世代分類がされていないものや、セファロsporinの中にセファマイシン及びオキサセフェムを含むものもある(WHO重要度リストでは、オキサセフェムのラタモキシセフが第3世代及び第4世代セファロsporinに、フロモキシセフが第1世代及び第2世代セファロsporinに含まれる。)(別紙3)。(参照2、3、12~14)

米国臨床検査標準協会(CLSI)のガイドラインでは、「セファマイシンはしばしば第2世代セファロsporinに分類されるが、ESBL産生菌に有効なこともあるため、他のセファロsporinには含まれない」と記載されており、セファマイシンとオキサセフェムは世代分類がされていない(別紙4)。(参照14)

~~現在第3世代に分類されているラタモキシセフについて、1980年代の開発~~

~~時に、その当時多く開発されていた現在第3世代とされているセファロスポリンと同等な抗菌スペクトルを示したため、「第3世代セファロスポリン」として分類されていた時期もあった。しかし、最近の文献では、ラタモキシフを第3世代セファロスポリンに含めているものはない。~~

【専門委員コメント】

「現在第3世代に分類されている～」以下の記載の妥当性について検討する必要があります。

(2) 見直しを検討すべき点

セファマイシンについては重要度ランクに記載されていないため、分類が不明確となっている。

オキサセフェムについては「オキサ型」と記載されていたが、この名称はβ-ラクタマーゼの分類に用いられる「OXA型」と混同される可能性がある。

現在の重要度ランクではセファロスポリン系、セファマイシン系及びオキサセフェム系を一括してセフェム系として抗菌スペクトルにより世代分類しているが、近年、これらは構造的に異なるものであり、世代分類としてはセファロスポリンのみに限定すべきとの意見もある。

(3) 対応

案の① セフェム系抗菌性物質の世代分類については、国際的な標準となるものはなく、現在のランク付けにおける抗菌スペクトルを基準にした分類についても一定の合理性があるため、ワーキンググループとしてこのような基準で分類したということを明確にしたうえで、現在のままとする。

現在の分類とした理由

- ・代表的なグラム陰性菌に対する抗菌活性を基に、セファロスポリン、セファマイシン及びオキサセフェムを含んで世代を分類。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ァロスポリン系を第4世代とした。

案の② 近年の国際的な流れ、諸外国のガイドライン及びランク付けを参考として、セフェム系抗菌性物質の分類を別紙2のとおりとし、重要度ランクにおける記載を以下のとおりとする。

重要度ランク I

- ・セフェム系のうち第3世代、第4世代セファロスポリン系及びオキサセフェム系に属するもの
(英文記載)
- ・ Third generation cephalosporins, fourth generation cephalosporins

and oxacephems

重要度ランク II

- ・セフェム系のうち第 2 世代セファロsporin系及びセファマイシン系に属するもの
(英文記載)
- ・ Second generation cephalosporins and cephamycins

注 1 : 重要度ランクにおける基準

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。

注 2 : ランクの比較表

引用文献	ランクを示す記号			
	I	II	III	IV
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 (日本) (参照1)	I : きわめて高度に重要	II : 高度に重要	III : 重要	該当なし
Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 3rd revision (WHO) (参照2)	Critically important agents	Highly important agents	Important agents	該当なし
Categorization of antimicrobial drugs based on importance in human medicine (カナダ) (参照3)	I : Very High Importance	II : High Importance	III : Medium Importance	IV : Low Importance

参照

1. 食品安全委員会. 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. 2006.
2. WHO. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 3rd revision. 2011.
3. Health Canada. Categorization of antimicrobial drugs based on importance in human medicine. 2009.

4. エーザイ株式会社. 医薬品インタビューフォーム アザクタム®注射用 0.5 g, アザクタム®注射用 0.1 g. 2011.
5. 塩野義製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーム フルマリン®静注用 0.5 g, フルマリン®静注用 1 g, フルマリン®キット静注用 1 g. 2012.
6. 高田製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーム ホロサイル®S 静注用 0.5 g, ホロサイル®S 静注用 1.0 g. 2011.
7. 塩野義製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーム バクタ®配合錠, バクタ®配合顆粒. 2012.
8. Meiji Seika ファルマ株式会社. 注射用ビクシリン®S100 添付文書. 2011.
9. 第一三共株式会社. 医薬品インタビューフォーム クロロマイセチン®錠 50, クロロマイセチン®錠 250. 2012.
10. ファイザー株式会社. 医薬品インタビューフォーム タイガシル®点滴静注用 50 mg. 2012.
11. 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.
12. Andre Bryskier (ed.). Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals. ASM Press, Washington. 2005.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eleventh Edition. M02-A11, Vol. 32, No.1. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2012.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty Second Informational Supplement. M100-S22, Vol.32, No.3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2012.

セフェム剤の世代分類

セフェム 世代	セフェム 商品名	G (+)				G (-)						
		I		II	I	II-1		II-2		バクテロイデズ (嫌気)		
		黄色ブドウ球菌 レンサ球菌 (A)	肺炎球菌 腸球菌	大腸菌		肺炎桿菌 インフルエンザ菌	サイトロバクター エンテロバクター セラチア	緑膿菌 アシネト				
I	1 セファリン (CEZ)	○	○	○	○	○	○	△				セファジン
II	2 セフメゾール (CMZ)	○			○	○	○	△		△	○	セフメゾール
	3 セフミノクス (CMNX)	△	○	○	○	○	○	○		△	○	メイセリン
	4 セフォチアム (CTM)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	パンスポリン
	5 フロモクス (FMOX)	○	○	○	○	○	○	○	△	○	△	フルマリン
	III	6 セフチゾキシム (CZX)	△	○	○	○	○	○	○	○	○	△
7 セフォペラゾン (OPZ)		△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	セフォペラジン
8 セフトリアキソン (CTRX)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	ロセフィン
9 ラタモキシム (LMOX)		○	△	△	○	○	○	○	○	○	△	シオマリン
10 セフォジジム (GDZM)		△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	ノイセフ・ケニセフ
11 セフォタキシム (CTX)		△	○	○	○	○	○	○	○	○	△	セフォタックス
12 セフォテタン (CTT)		△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	セマテタン
13 セフオペラジン (CBPZ)		△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	トミポラン・ケイブラゾン
14 セフメノキシム (CMX)		□	○	○	○	○	○	○	○	○	□	ベストコール
15 セフピラミド (CPM)		○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	セバトレン・サンセファール
16 セフタジジム (CAZ)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	モダシン
17 セフェピム (CFPM)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	マキシビーム
18 セフォセリア					○	○	○	○	○	○	○	
19 セファノブラン (CZOP)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	ファーストシン
20 セフピロム (CPR)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	プロアクト・ケイテン	
カルバペネム	21 イミペネム/シラスタチン (IPM/CS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	チエナム
	22 バニペネム/ベタミプロン (PAPM/BR)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	カルベニン
	23 メロペネム (MEPM)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	メロペン
	24 ビアペネム (BIPM)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	オメガシン

○:適応、△:感受性菌有り、□:外用

別紙2

抗菌性物質の系統名		成分名
セフェム系	第3世代及び第4世代セファロスポリン系	セフィキシム セフェピム セフォタキシム セフォペラゾン セフジニル セフトジジム セフチゾキシム セフチブテン セフトリアキソン セフピロム セフポドキシム
	セファマイシン系 (オキサセフェム系)	セフォテタン ラタモキセフ
	第2世代セファロスポリン系	セファクロル セファドロキシル セファマンドール セファレキシム セフラジン セフロキシム
	セファマイシン系 (オキサセフェム系)	フロモキセフ
	第1世代セファロスポリン系	セファゾリン セファロチン

【専門委員コメント】

オキサセフェム系はセファマイシン系とは異なります。

Glossary I (Part 1). β -Lactams: Class and Subclass Designation and Generic Name

Antimicrobial Class	Antimicrobial Subclass	Agents Included; Generic Names
Penicillins ^e	Penicillin ^a	Penicillin
	Aminopenicillin ^a	Amoxicillin Ampicillin
	Ureidopenicillin ^a	Azlocillin Mezlocillin Piperacillin
	Carboxypenicillin ^a	Carbenicillin Ticarcillin
	Penicillinase-stable penicillins ^b	Cloxacillin Dicloxacillin Methicillin Nafcillin Oxacillin
	Amidinopenicillin	Mecillinam
β -Lactam/ β -lactamase inhibitor combinations		Amoxicillin-clavulanic acid Ampicillin-sulbactam Ceftaroline-avibactam Ceftazidime-avibactam Piperacillin-tazobactam Ticarcillin-clavulanic acid
Cephems (parenteral)	Cephalosporin I ^{c,e}	Cefazolin Cephalothin Cephapirin Cephradine
	Cephalosporin II ^{c,e}	Cefamandole Cefonicid Cefuroxime (parenteral)
	Cephalosporin III ^{c,e}	Cefoperazone Cefotaxime Ceftazidime Ceftizoxime Ceftriaxone
	Cephalosporin IV ^{c,e}	Cefepime
	Cephalosporins with anti-MRSA activity	Ceftaroline Ceftobiprole
	Cephamycin ^d	Cefmetazole Cefotetan Cefoxitin
	Oxacephem	Moxalactam
Cephems (oral)	Cephalosporin ^e	Cefaclor Cefadroxil Cefdinir Cefditoren Cefetamet Cefixime Cefpodoxime Cefprozil Ceftibuten Cefuroxime (oral) Cephalexin Cephradine
	Carbacephem	Loracarbef
Monobactams ^e		Aztreonam
Penems	Carbapenem	Doripenem Ertapenem Imipenem Meropenem Razupenem
	Penem	Faropenem Sulopenem

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β -lactamase; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*.

^aPenicillinase labile; hydrolyzed by staphylococcal penicillinase.

^bNot hydrolyzed by staphylococcal penicillinase.

^cCephalosporin I, II, III, and IV are sometimes referred to as 1st-, 2nd-, 3rd-, and 4th-generation cephalosporins, respectively. Cephalosporin III and IV are also referred to as "extended-spectrum cephalosporins." This does not imply activity against ESBL-producing gram-negative bacteria.

^dAlthough often referred to as a 2nd-generation cephalosporin, cephamycins are not included with the other cephalosporins with regard to reporting of ESBL-producing strains.

^eFor all confirmed ESBL-producing strains, the test interpretation should be reported as resistant for this antimicrobial class or subclass.