

βラクタマーゼ阻害薬が配合されたものの重要度ランク付けの検討について

1. 背景

第 33 回薬剤耐性菌 WG において、重要度ランク案の改正について審議した際に、βラクタマーゼ阻害薬と抗菌性物質の配合剤のランク付けについて、事務局より以下 2 点を提起した。

現行の重要度ランクでは、「βラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの」は全てⅡにランク付けされていることを踏まえ、

- ① 新たに 2 つの配合剤が 2014 年以降に承認されているが、引き続きランクⅡに分類されるものとしてよいのか。
- ② 現行の重要度ランクにおいては、既承認のセフォペラゾン／スルバクタムもランクⅡに一括して分類されている。しかし、配合されているセフォペラゾンはランクⅠに分類されており、配合剤のほうが、ランクが下になっている状態。このことは問題ないのか。

WG は上記問題点を踏まえてβラクタマーゼ阻害薬配合剤のランク付けについて審議を行ったが、結論が出ず、事務局が次回までに討議文書を作成することとなった。

2. 第 34 回薬剤耐性菌 WG における検討事項

日本国内で現在ヒト用抗菌性物質として承認されている以下の 6 剤（下線がβラクタマーゼ阻害薬）について、ランク付けを検討する。

- クラブラン酸／アモキシシリン
- スルバクタム／アンピシリン（トシル酸スルタミシリン）
- タゾバクタム／ピペラシリン
- セフォペラゾン／スルバクタム
- セフトロザン／タゾバクタム（2014 年以降に新規承認）
- イミペネム／レレバクタム（2014 年以降に新規承認）

3. 第 33 回薬剤耐性菌 WG における審議（コメント）

- 配合剤は、スペクトラムの点から、配合剤されている抗菌剤物質のランクより上でなければおかしいように思う。
- 配合剤のランクを上げる方向で検討した方が良いように思う。他の配合剤も国内に導入されることも想定して、ランクⅠに上げた方が良い。
- セフォペラゾン／スルバクタムをランクⅡにすべき。

4. 取りうるオプション

- (1) オプション 1 : β ラクタマーゼ阻害薬とともに配合されている抗菌性物質のランクに準拠する。
重要度ランクの 3. に、「 β ラクタマーゼ阻害薬との配合剤については、配合されている抗菌性物質のランク付けに準拠する」旨を記載する。
- (2) オプション 2 : β ラクタマーゼ阻害薬配合剤として一括してランク付け (6 剤全てが同じランク)
- 現状維持 (「 β ラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの」をランク II に維持する) 又は、
 - 「 β ラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの」をランク I に移動
- (3) オプション 3 : 個別にランク付けを行う
上記 6 剤を個別にランク付けする。
(審議を踏まえた案)

配合剤	ランク付け
イミペネム／レレバクタム	I
クラブラン酸／アモキシシリン	II
スルバクタム／アンピシリン (トシル酸スルタミシリン)	II
タゾバクタム／ピペラシリン	II
セフォペラゾン／スルバクタム	II
セフトロザン／タゾバクタム	II

- (4) その他

5. 国際機関等の対応

β ラクタマーゼ阻害薬との配合剤について、調べた全ての国際機関等 (WHO、EU、米国及び豪州) において言及があるが、そのアプローチは様々。

- WHO は統一したアプローチを用いていない。
- EU は、オプション 1 に類似したアプローチ。
- 米国は、オプション 2 に類似したアプローチ。
- 豪州は、オプション 3 に類似したアプローチ。

β ラクタマーゼ阻害薬との配合剤の記載ぶりに関する詳細は別紙 1 を、2. に列記した配合剤の国際機関などにおけるランク付けは別紙 2 を参照。

6. 留意点

セフトロザン／タゾバクタムについては、2014 年以降に新規に承認されていることから、「セフトロザン」単剤のランク付けがなされていない。オプション 1 を採用する場合は「セフトロザン」のランク付けを行う必要がある。

審議においてセフトロザンは代替薬が存在することから、ランク II にランク付けすべきとの発言があった。

(別紙 1)

国際機関等における β ラクタマーゼ阻害薬との配合剤のランク付け
(配合剤に関するランク付け抜粋)

1. WHO (Annex 1 List of Medically Important Antimicrobials, categorized as Critically Important, Highly Important and Important)

Antimicrobial class	Examples of antimicrobial agents		
CRITICALLY IMPORTANT ANTMICROIBIALS			
Cephalosporins (3 rd , 4 th and 5 th generation) (事務局注：下線部のタゾバクタムが個別に列記されているため、第3～5世代セファロスポリンに含まれている例示は全て記載。)	Cefcapene Cefdinir Cefditoren Cefepime Cefetamet Cefixime Cefmenoxime Cefodizime cefoperazone cefoperazone-sulbactam cefoselis	cefotaxime cefovecin cefzopran cefpiramide cefpodoxime cefquinome cefsulodin ceftaroline fosamil ceftazidime ceftazidime-avibactam	ceftibuten ceftiofur ceftizoxime cefrobiprole ceftolozane ceftriaxone ceftriaxone-sulbactam latamoxef <u>tazobactam</u>
Penicillins (antipsurdomonal)	Piperacillin-tazobactam Ticarcillin-clavulanic acid		
Penicillines (aminopenicillins with beta-lactamase inhibitors)	Amoxicillin-clavulanic- acid Amipicillin-sulbactam		

2. EU (Table 1. Summary of the AMEG Categorisation)

AMEG Categories	Antibiotic class, subclasses	Example of antibiotic(s)
Category A ("Avoid")	Other cephalosporins§ and penems (ATC code J01DI), including combinations of 3rd-generation cephalosporins with beta-lactamase inhibitors	ceftobiprole, ceftaroline, ceftolozane-tazobactam, faropenem
	Penicillins: carboxypenicillins and ureidopenicillins, including combinations with beta-lactamase inhibitors	piperacillin-tazobactam
Category B ("Restrict")	Cephalosporins: 3rd- and 4th-generation, except combinations with beta-lactamase inhibitors	ceftiofur, cefovecin, cefquinome
Category C ("Caution")	Aminopenicillins in combination with beta-lactamase inhibitors	amoxicillin-clavulanic acid
Category D ("Prudence")	Aminopenicillins, without beta-lactamase inhibitors	amoxicillin, ampicillin

3. 米国

Table 1: Ranking of Antimicrobial Drugs According to their Therapeutic Use in Human Medicine ¹¹

Drug/Drug Class	Ranking ¹	Ranking Criterion ²			Comments ³
		1	2	3	
Penicillins Natural Penicillins	H		X		Preferred therapy for syphilis.
Penicillins Penicillinase-stable Penicillins	H		X		One of available therapies for serious infections due to methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> .
Penicillins Carboxypenicillins	H		X		One of available therapies for serious infections due to gram-negative bacteria including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Penicillins Ureidopenicillins	H		X		One of available therapies for serious infections due to gram-negative bacteria including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Penicillins Aminopenicillins	C	X			One of limited available therapies for serious infections due to <i>Listeria monocytogenes</i> in adults and children, and Group B <i>Streptococcus</i> in neonates.
β-lactam/β-lactamase Inhibitor Combinations	C	X			One of limited available therapies for serious infections due to beta lactamase producing gram-negative bacteria.

¹ Ranking:**CRITICALLY IMPORTANT (C):** Antimicrobial drugs that meet CRITERION 1;**HIGHLY IMPORTANT (H):** Antimicrobial drugs that meet CRITERION 2;**IMPORTANT (I):** Antimicrobial drugs that meet CRITERION 3

4. 豪州

Table: Summary of Antibacterial Uses in Human and Animal Health in Australia and Importance to Human Health

Antibacterial class and antibacterial	Australian Importance ¹ Rating	Human health uses P, T, R	Brief comments on human use ²	APVMA registered	Brief comments on animal use ⁵	Not registered in Australia by TGA or APVMA for any purpose
β-lactamase inhibitor combinations						
Amoxicillin with clavulanic acid	Medium	P1, T3, R1	Second line agent for respiratory tract infections; role in certain types of skin/soft tissue infections and mixed staphylococcal/Gram-negative infections and aerobic/anaerobic infections.	Yes	Amoxicillin combination with clavulanic acid approved for use in cattle (intramammary only), dogs and cats.	Ampicillin-sulbactam Cefoperazone with sulbactam Ceftazidime with avibactam
Piperacillin with tazobactam, Ticarcillin with clavulanic acid	High	P1, T2, R2	Valuable agents for a range of severe mixed aerobic-anaerobic infections including intra-abdominal infections, aspiration pneumonia, skin/soft tissue infections. Primary agents for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> neutropenic sepsis.	No	Not registered for use in animals.	
Ceftolozane with tazobactam	High	P0, T1, R4	Multi-resistant Gram-negative infections.	No	Not registered for use in animals.	

(別紙 2)

国際機関等における、2. に列記した配合剤のランク付け一覧

(事務局注：太字＝最上位のランク) (事務局注：[]＝例示されている成分)

配合剤	ランク付け			
	WHO	E U	米国	豪州
イミペネム／ レレバクタム	—	—	Critically Important Beta-lactam/beta-lactamase Inhibitor Combinations [Amoxicillin-clavulanic acid Ampicillin-sulbactam Piperacillin-tazobactam Ceftolozane-tazobactam]	—
クラブラン酸／ アモキシシリン	Critically Important Penicillines (aminopenicillins with beta-lactamase inhibitors) [amoxicillin-clavulanic acid, ampicillin-sulbactam]	C (Caution) Aminopenicillins in combination with beta-lactamase inhibitors [amoxicillin-clavulanic acid]		Medium Amoxicillin with clavulanic acid
スルバクタム／ アンピシリン				—
タゾバクタム／ ピペラシリン	Critically Important Penicillins (antipseudomonal) [Piperacillin-tazobactam]	A (Avoid) Penicillins: carboxypenicillins and ureidopenicillins, including combinations with beta-lactamase inhibitors [piperacillin-tazobactam]		High Piperacillin with tazobactam
セフォペラゾン／ スルバクタム				—
セフトロザン／ タゾバクタム	Critically Important Cephalosporins (3rd, 4th and 5th generation) [cefoperazone-sulbactam, ceftolozane, tazobactam]	A (Avoid) Other cephalosporins and penems (ATC code J01DI), including combinations of 3rd-generation cephalosporins with beta-lactamase inhibitors [ceftolozane-tazobactam]		High Ceftolozane with tazobactam