

## Guidance for Industry #152 (FDA/CVM)

(結果のアセスメントのランク付けに関する部分の抜粋)

### Consequence assessment (結果のアセスメント)

「結果のアセスメント」(抄訳)

- FDA は、定義された有害因子に曝露されて起こり得るヒトの健康上の結果を、抗菌剤のヒト医療における重要性を考慮して定性的に推定することを考えている。
- 抗菌剤はヒトの感染症の治療に重要であるが、特定の抗菌剤はヒトの感染症の治療に他の抗菌剤よりも重要性が高いと考えられ、このような抗菌剤に耐性である細菌によるヒトの健康上の結果は、重要性の劣る薬剤に対して耐性である細菌による結果よりも重大である。
- FDA は、ヒト医療における抗菌剤の重要性のランク付けにもとづいて結果のアセスメントの結論を出して、きわめて重要(critically important)、非常に重要(highly important)、重要(important)と表示することを勧める。

### 別添 A

ヒト医療における重要性にもとづく抗菌剤のランク付け(抄訳)

- 可能性のある重要性のランクを以下のように規定する。
  - 「きわめて重要」: 基準 1 と 2 の両方に該当する抗菌剤
  - 「高度に重要」: 基準 1 又は 2 のいずれかに該当する抗菌剤
  - 「重要」: 基準 3 および/または 4 および/または 5 のいずれかに該当する抗菌剤
- 表 A1 は、すべての抗菌剤または抗菌剤の系統を含んではない。また、FDA は本表に示したランクを定期的に再評価し、その時点の状況に一致することを確認することとしている。
- FDA は、ヒト医療における薬剤の有効性に伴う問題及び抗菌剤耐性の発現に影響する因子を考慮し、薬剤の重要性のランク付け手順に考慮する基準として次の基準を用いることを推奨する。重要な薬剤の順で示す。
  1. 食品由来疾患の原因である腸管内病原菌の治療に使用される抗菌剤  
米国感染症協会(Infectious Disease Society of America; IDSA)の下痢治療ガイドラインや、Sanford Guide のようなその他の情報源が、食品由来疾患の治療に典型的に使用される薬剤を示している。
  2. 重大なヒト疾患を治療する唯一の治療剤またはわずかな代替薬の 1 つ、あるいはヒト疾患を治療する多くの薬剤の中の必須の薬剤
    - A. MRSA 感染症に対するバンコマイシン及びリネゾリドのような抗菌剤を含む。  
これらは「唯一」の治療薬ではないが、わずかな代替薬剤の 1 つである。
    - B. 多剤耐性 *Pseudomonas aeruginosa* 感染症のわずかな代替薬剤の 1 つである

ポリミキシンのような薬剤も含まれよう。

- C. リファンピンは結核を治療する唯一の薬剤ではないが、これがないと治癒率が低いことから、治療計画の不可欠な部分である。
- D. 重大な疾患は、動物からヒトに伝播するか否かにかかわらず、適切な治療をしなければ高い罹患率と死亡率を持つものと定義されている。例えば、リファンピンは、ヒトの病原菌である *Mycobacterium tuberculosis* に起因する病気(治療しないと、高い罹患率と死亡率を示す)を治療するために必須の薬剤である。淋病はヒトにだけ発生し、致死的ではないが、治療せずに放置すると不妊になる(高い罹患率)。

### 3. 非食品由来疾患の腸管内病原菌の治療に使用される抗菌剤

腸管内病原菌は、食品由来疾患以外の病気を引き起こす場合がある。たとえば、食品由来疾患を起こす大腸菌は、尿路感染症や新生児髄膜炎のようなさまざまな疾病の原因にもなることがある。

### 4. 抗菌剤の系統内で交差耐性がなく、他の系統の薬剤との間にリンクする耐性がない抗菌剤

- A. 他の抗菌剤とリンクする耐性がないと、抗菌剤の価値が高くなる。一例は肺炎球菌のキノロン耐性で、現在はペニシリン耐性とリンクしていないようである。一方、肺炎球菌のペニシリン耐性は、マクロライド、テトラサイクリン、およびトリメトプリム スルファメトキサゾール耐性とリンクしているようである。
- B. 抗菌剤の系統内での交差耐性や、リンクする耐性がないことは、時間とともに変化することがあり、定期的に更新する必要がある。
- C. この場合、「交差耐性」は、菌種または菌属間の耐性決定因子の伝達をいい、動物とヒトの間の耐性菌の伝達をいうものではない。これについてはこのガイダンスの発生のアセスメントで述べられている。

### 5. 菌の種及び属の中またはそれを横断して耐性因子を伝達することが難しいような薬剤耐性の原因となる抗菌剤

- A. 染色体上に耐性メカニズムを持つ菌に対する抗菌剤は、プラスミドやトランスポゾン上に耐性メカニズムを持つ菌に対する抗菌剤と比較して、価値が高い。
- B. これは、このガイダンスの発生のアセスメントで述べられているように、耐性病原菌の動物からヒトへの「伝達されやすさ」を示すものではない。

表 A1：識別された関連因子にもとづく抗菌剤/抗菌剤の系統の可能性のあるランク付け

C-きわめて重要；H-高度に重要；I-重要

	分類	1)食品由来疾患を起こす腸内病原菌	2)重大な疾患に唯一/限られた治療剤または必須の治療剤	3)非食品由来疾患の腸内病原菌の治療に使用	4)系統内に交差耐性なし/他の系統とリンクした交差耐性なし	5)菌の種内または種を超えた耐性因子の伝達リスクが限られている	コメント
<b>天然型ペニシリン系</b>	H		×				神経梅毒：A群レンサ球菌による重篤な感染症
ベンザチンペニシリンG							
ペニシリンG							
ペニシリンV							
<b>ペナーゼ抵抗性ペニシリン系</b>	H		×				黄色ブドウ球菌による重篤な感染症
クロキサシリン							
ジクロキサシリン							
ナフシリン							
オキサシリン							
<b>抗緑膿菌性ペニシリン系</b>	H		×	×			緑膿菌による重篤な感染症

メゾシリン							
ピペラシリン							
ピペラシリン/タゾ							
チカルシリン							
チカルシリン/クラブ							
カルベニシリン							
アミノペニシリン系	H		x	x			<i>Listeria monocytogenes</i> による感染症
アモキシシリン							
アンピシリン							
アンピシリン/スルバクタ							
第1世代セファロ	I			x			
セファゾリン							
セファドロキシル							
セファレキシン							
セフラジン							
第2世代セファロ	I			x			
セファクロール							
セファクロール-CD							
セファマンドール							
セフォナシド							
セフプロジル							

セフロキシム							
ロルカカルベフ							
<b>第3世代セファロ</b>	C	×	×	×			髄膜炎：壊死性腸炎
セフジニル							
セフィキシム							
セフォペラゾン							
セフォタキシム							
セフポドキシム							
セフトラジウム							
セフトチペン							
セフトチゾキシム							
セフトリアキソン							
<b>第4世代セファロ</b>	H		×	×			好中球減少性発熱に対して、単剤治療に用いる既承認の唯一の薬剤
セフェピム							
<b>セファマイシン系</b>	I			×			
セフォテタン							
セフォキシチン							
<b>カルバペネム系</b>	H		×	×			多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症
イミペネム							

メロペネム							
エルタペネム							
モノバクタム系	I			×			
アズトレオナム							
キノロン系	I				×	×	
ナリジクス酸							
キノキサシン							
オキソリン酸							
ピペミジン酸							
フルオロキノロン系	C	×	×	×	×	×	多剤耐性グラム陰性桿菌 による感染症
ノルフロキサシン							
シプロフロキサシン							
オフロキサシン							
エノキサシン							
レボフロキサシン							
ロメフロキサシン							
スパルフロキサシン							
グレパフロキサシン							
ガチフロキサシン							
モキシフロキサシン							
アミノグリコシド系	H		×	×			

アミカシン							
ゲンタマイシン							腸球菌性心内膜炎
トブラマイシン							嚢胞性線維症のエアロゾール療法に対して承認された唯一の抗菌剤
カナマイシン							
ストレプトマイシン							結核
ネオマイシン							
ネチルミシン							
スペクチノマイシン							妊娠中の淋菌感染症
マクロライド系	C	x	x				レジオネラ症：MAC/MAI 感染症の予防/治療
エリスロマイシン							
アジスロマイシン							
クラリスロマイシン							
クリンダマイシン	H		x				A群レンサ球菌による重篤な感染症：重大なラクタム薬アレルギー患者の黄色ブドウ球菌感染症の代替抗菌剤
テトラサイクリン系	H		x				リケッチャ症：炭疽治療/予防

テトラサイクリン							
クロルテトラサイクリン							
デメクロサイクリン							
ドキシサイクリン							
ミノサイクリン							
<b>グリコペプチド系</b>	H		×				メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症
バンコマイシン							
ストレプトグラミン系	H		×				バンコマイシン耐性腸球菌感染症
ダルフォプリスチン/キヌプリスチン							
<b>オキサゾリドン系</b>	H		×		×		メチシリン耐性黄色ブドウ球菌およびバンコマイシン耐性腸球菌による感染症
リネゾリド							
ピラジナミド	H		×				
イソニアジド	H		×				
リファマイシン系	H		×				



リファンピン							
リファブチン							
クロラムフェニコール	H	×		×			
メトロニダゾール	H		×				<i>Clostridium difficile</i> 感染症
トリメトプリム/サルファメチゾール	C	×	×	×			<i>Pneumocystis carinii</i> 感染症
ポリミキシン B	H		×	×			多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症