

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)

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」（2004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。

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に属するもの（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
- ・ グリシルサイクリン系に属するもの
- ・ 抗結核薬
- ・ 第3世代及び第4世代セフアロスポリン~~エム~~系¹、セファマイシン系（セフォキシチンを除く）並びにオキサセフェム系（フロモキシセフを除く）に属するもの **荒川専門委員指摘**
- ・ ポリペプチド系のコリスチン及びポリミキシン B
- ・ フルオロキノロン系に属するもの
- ・ ムピロシン
- ・ モノバクタム系に属するもの
- ・ リポペプチド系に属するもの
- ・ 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

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。

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
- ・ クロラムフェニコール系に属するもの
- ・ ~~ストレプトグラミン系に属するもの~~
- ・ スペクチノマイシン系に属するもの
- ・ スルファメトキサゾール／トリメトプリム
- ・ 第2世代セファロスポリン~~系~~系に属するもの（~~オキサセフェム系に属するものを除く。~~）**荒川専門委員指摘**
- ・ 第2世代セファロスポリン系と同等の抗菌スペクトルを有するセファマイシン系やオキサセフェム系に属するもの（例：セフォキシチン、フロモキシセフ） **荒川専門委員指摘**
- ・ テトラサイクリン系の活性の持続性を強化したもの
- ・ ペニシリン系に属するもの
- ・ ペネム系に属するもの
- ・ ホスホマイシン
- ・ リンコマイシン系に属するもの
- ・ マクロライド系のエリスロマイシン

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に属するもの
- ・ ~~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するもの
- ・ キノロン系に属するもの（フルオロキノロン系に属するものを除く。）
- ・ スルホンアミド系に属するもの
- ・ 第1世代セフ~~エム~~アロスポリン系に属するもの **荒川専門委員指摘**
- ・ テトラサイクリン系の天然型に属するもの
- ・ ニトロイミダゾール系に属するもの
- ・ フシジン酸
- ・ 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ム $\square$ を除く。）

【事務局より】

以下、①～③について、ご検討願います。

①以下の新規系統のランク付けをご検討願います。

- ・ 18員環構造を有するマクロライド系
- ・ 第5世代セフェム系

②下線の引かれた配合剤が存在することを考慮に入れ、「 β ラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの」（黄色マーカー部分）を引き続きⅡにランク付けされるものに配置してよいかご検討願います。現在使用されている該当する配合剤は以下のとおり。

- ・ 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（セフォペラゾンはランクⅠ）
- ・ セフトロザン／タゾバクタム（新規承認、セフトロザンは第5世代セフェム系）
- ・ イミペネム／レレバクタム（新規承認、イミペネムはランクⅠ）

③「キノロン系に属する物（フルオロキノロン系に属する物を除く）」（前ページ水色マーカー部分）については、使用中止予定の成分も考慮すると、2022年4月以降使用可能なものはオゼノキサシンのみとなる見込みです。記載の修正（系統名を削除して個別の物質名のみにする等）が必要かご検討願います。

①に関する御意見

- ・ 18員環構造を有するマクロライド系

【早川専門委員】

臨床的に使用する機会のない薬剤で、申し訳ないですがこちらでのランク付け案の記載が困難でした。

【荒川専門委員】

18員環マクロライドであるフィダキソマイシンは、ヒトの*Clostridioides difficile*感染症の治療薬として承認されていますが、ヒトで問題となることが多い、トキシノタイプIIIなどの*Clostridioides difficile*は、子豚の腸炎などの起因菌として畜産環境でも知られており、その治療や予防にフィダキソマイシンを使用した場合、耐性菌が選択され、食肉を介してヒトに伝達する可能性が懸念

https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/5/08-1071_article

されるため、「Ⅰ」とすべきと考えます。

【事務局より】

ランクⅠとして差し支えないか御確認をお願いいたします。

- ・ 第5世代セフェム系

【早川専門委員】

CeftobiproleとCeftarolineに関しては、第3，4世代セファロスポリンがランクⅠなので、その観点からはⅠになるかと思います。一方で、抗MRSA作用のあるGP薬かつ、GNのスペクトラムがそこまで広くないという点からは、それぞれ、グリコペプチドやカルバペネムなど代替薬があるので、ランクⅡという考えもあるかと思いました（Ⅲとしては、代替薬の選択肢が限定的）。

Ceftolozaneは耐性緑膿菌やESBL向けの薬剤という認識ですが、アミノグリコシドがⅡなのであれば、Ⅱが妥当かと思いました（モノバクタムがⅠで、アミノグリコシドがⅡというのも、系統だけで見ると、臨床的には少し違和感はあるのですが。）

【荒川専門委員】

セフィデロコールは、FDAで承認され幅広い種類のβ-ラクタマーゼを産生するグラム陰性桿菌に抗菌スペクトルを示すとされ「第5世代」とみなされていますので、「Ⅰ」とすべきと考えます。

【事務局より】

CeftobiproleとCeftarolineは事務局で確認したところ国内の承認がありませんでした。現在国内の承認がある第5世代は、セフトロザン／タゾバクタムのみのようです。ラ

ンクIとIIの御意見がありますが、どちらが適切か御検討をお願いいたします。

なお、早川専門委員御指摘のアミノグリコシドについては、アミノグリコシドの中でもIからIIIまで幅広く分類されています。

②に関する御意見

【早川専門委員】

スペクトラムの点から、配合剤の前の部分（例：イミペネム）のランクより上でなければおかしいように思います。

【荒川専門委員】

ランクを上げる方向で検討した方が良いでしょうと思います。以前から抗緑膿菌薬などとして使用されてきたピペラシリンとタゾバクタムの合剤に加え、米国で新たに承認されているアビバクタム・セフトジジムやタニボルバクタム・メロペネムなどの合剤もありますので、それらが国内に導入されることも想定し「I」に指定した方が、良いと思います。

【事務局より】

β ラクタマーゼ阻害薬とともに配合されている成分に応じたランク（例：スルバクタム／アンピシリンはII）とすべきか、全てまとめてIとすべきか御確認ください。

③に関する御意見

【早川専門委員】

限定可能な場合、そのほうがよい（系統名から個別名）が望ましいと思いました。

【荒川専門委員】

個別の物質名とし、オゼノキサシン（キノロン系）と記述しては如何でしょうか。

【事務局より】

オゼノキサシン（キノロン系）として、ランクIIIとして差し支えないか御確認をお願いいたします。

○ペニシリン系に関する御意見

【荒川専門委員】

現在「II」にランクされているペニシリン系はWHOでは「I」から「II」に変更されたようですが、ペニシリン系、特にペニシリンGなどは、A群レンサ球菌やviridans streptococciに対し、現時点でも強い殺菌作用を示し、激症型溶連菌感染症や緑連菌による細菌性心内膜炎の第一選択治療薬として重要な位置を占めていますので、我が国では「I」に変更することも検討する価値はあるのではと思います。

なお、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) は、家畜で保有され、感染症の起因菌ともなり、また、ヒトの感染症でも時々問題になる菌株です。SDSEは、この間、ペニシリン系への耐性化はあまり進んでいないようで、現時点で概して、ペニシリン系には良好な感受性を示しています。しかし、ペニシリン系の影響で今後、家畜で耐性菌が選択された場合、食品を介してヒトに伝達する可能性やその影響について、検討・評価しておく価値はあるように思います。

<https://www.pref.tochigi.lg.jp/g66/system/desaki/desaki/documents/04h28-ozawa.pdf>

【事務局より】

荒川専門委員の御意見を踏まえ、重要度ランクの基準の主軸である代替薬の有無の観点からIに変更すべきか御検討をお願いいたします。

○ケトライド系に関する御意見

【荒川専門委員】

テリスロマイシンというケトライド系（マクロライド系に近い）の薬剤が、2006年に発売中止になっていますが、同じ系統のソリスロマイシンが2019年に製造販売承認申請の手続きを開始したということもあり、資料5の表に「ケトライド系」を追加し、また、資料4の「発売中止」の薬剤にテリスロマイシン追加しても良いように思います。

【事務局より】

資料4の「発売中止」の薬剤にテリスロマイシンを追加いたしました。ケトライド系につきましては、国内で承認されている成分がないという関連学会からの指摘を踏まえ、前回改訂時にランクⅠから削除をしています。引き続き現時点では承認されている成分がないため、事務局案としてはランク付けに追記はしておりません。

○セファロスポリン系に関する御意見

【荒川専門委員】

「第3世代、第4世代及び第5世代セフェム系」という記述が、資料5の別紙1の表中にあります。これは「第3世代、第4世代及び第5世代セファロスポリン系」と変更された方が良いと思います。この表が英訳された場合、日本は、セフェム系全体についても世代分類をしていると誤解を与えてしまいますので。

その際、セフェム系の薬剤を、セファロスポリン系とセファマイシン系に分け、また、セファマイシン系の中にオキサセフェム系を含めて書くか、あるいは、オキサセフェム系をセファマイシン系とは切り分けて書くなどの、表の整理が必要と思います。

その理由は、この表が英訳されて海外で読まれた時に、日本では、セフェム系に含まれるセファロスポリン系とセファマイシン系、オキサセフェム系の分類や区分が混乱していると誤解を与えてしまいますので。

資料6については、前述した理由で「第3世代セフェム系」や「第4世代セフェム系」などの記述を「第3世代セファロスポリン系」「第4世代セファロスポリン系」などと修正してみました。

【事務局より】

・セファロスポリン系の記載方法について

過去のWGでの議論を踏まえ、現在のランク付けではセファロスポリン系、セファマイシン系、オキサセフェム系を含めてセフェム系とされています。系統の記載方法を変える場合は、それに伴いランクが変更となる成分が無いかについても御確認いただき、さらにランクが変更となる成分がある場合はその変更が適切か御審議をお願いいたします。

なお、資料5の別紙1の表は検討用の資料ですので、最終的な重要度ランク（資料6）について、記載方法の詳細な御審議をお願いいたします。

・セフォキシチン、フロモキシセフについて

また、P2でセフォキシチンとフロモキシセフをランクⅠから除くと記載いただいておりますが、セフォキシチンについては現在国内で販売されていないようです。今回の国内動向の整理と考え方を揃えると、セフォキシチンについてはランク付けの考慮に含めずP2の記載からは削除することとなりますが、考え方として適切でしょうか。

フロモキシセフについては、2014年の改版を検討した際にWGで検討いただき、ESBL産生菌感染症の治療に用いることのできる数少ない薬剤であり、実際に臨床現場でも使用されていること、CTX-M型ESBL産生菌が出現してきている状況で、カルバペネムの代替薬

としての重要性が増していることから、ランクⅠとされておりました。荒川先生のご提案どおりランクⅡとすることが適切か御確認をお願いいたします。

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, 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, (2005).
- 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 サンフォード感染症治療ガイド 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, Categorization of antimicrobial drugs based on importance in human medicine, (2009).
 - 26) WHO, Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 3rd revision, (2011).
 - 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に関する指針, 日本化学療法学会誌, Vol.60, No.4, (2012).
 - 28) Andre Bryskier (ed.). *Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals*. ASM Press, Washington, (2005).
 - 29) 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).
 - 30) 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).