

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)

【事務局より】

第33回WGで合意された修正を赤字で、今回のWG(第34回)で審議いただく修正を青字で、それぞれ記載しています。

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

1 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
2 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
3 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
4 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。

5 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、
6 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
7 付けを抗菌性物質の系統を中心にとりまとめた。

8 9 2. 重要度をランク付けるための基準

10 11 I：きわめて高度に重要

12 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
13 とんど無いもの。

14 II：高度に重要

15 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
16 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。

17 III：重要

18 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
19 た系統に有効な代替薬が十分にあるもの。

20 21 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¹

22 23 Iにランク付けされるもの

- 24 ・ 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
25 イシンを除く。）
- 26 ・ **（オプション2）β-ラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの**
- 27 ・ オキサゾリジノン系に属するもの
- 28 ・ カナマイシン系のアルベカシン
- 29 ・ カルバペネム系に属するもの
- 30 ・ グリコペプチド系に属するもの
- 31 ・ グリシルサイクリン系に属するもの
- 32 ・ 抗結核薬
- 33 ・ 第3世代及び第4世代セフェム²並びにオキサセフェム系に属するもの
- 34 ・ ポリペプチド系のコリスチン及びポリミキシシン B
- 35 ・ フルオロキノロン系に属するもの
- 36 ・ ムピロシン
- 37 ・ モノバクタム系に属するもの
- 38 ・ リポペプチド系に属するもの

¹ **（オプション1）なお、β-ラクタマーゼ阻害薬との配合剤は、配合されている抗菌性物質のラ
ンク付けに準拠する。**

² 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。

- ・ 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

IIにランク付けされるもの

- ・ (オプション2) 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世代セフェム系に属するもの（オキサセフェム系に属するものを除く。）
- ・ 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
- ・ オゼノキサシン（キノロン系） ~~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
- ・ 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ン Bを除く。）

【事務局より】

以下、①～⑦について、ご検討願います。

①18員環構造を有するマクロライド系（フィダキソマイシン）のランク付け

第33回のWGの議論では、フィダキソマイシンは*C. difficile*感染症に対して使用されるが、他にもメトロニダゾールやバンコマイシンが使用可能との情報が提供されました。このため、代替薬の状況からIIとすることのご意見がありました。

また、共耐性に関する情報を荒川専門委員が収集することとなっております。

荒川専門委員と池専門参考人から、机上配付資料1のとおりコメントを頂戴しました。現時点で交差耐性、共耐性に関する文献等は見当たらないとの御意見に加え、池専門参考人からはバンコマイシンの内服薬は日本では使用できない状況を考慮するとランクIとすべき旨御意見がありました。

1 以上を踏まえ、18員環構造を有するマクロライド系のランク付けを御検討下さい。

2
3 ②「βラクタマーゼ阻害薬が配合されたもの」のランク付け

4 資料3の「4. 取りうるオプション」の(1)～(4)のいずれかを選択してください。
5 オプション1及び2については、黄色マーカーを引いた青字で修正案を提示してあ
6 ります。オプション3又は4の場合は、別途修正案についてもご審議をお願いします。

7 池専門参考人より、オプション3を支持し、イミペネム/レバクタムのみランクI、
8 その他は全てランクIIとする御提案をいただいております(机上配付資料2)。

9
10 ③ガチフロキサシンの承認状況について

11 ガチフロキサシンは点眼液のみ承認がありました。必要に応じてランク付けの変更を
12 ご検討ください。

13 (事務局注：現在リストアップされている抗菌性物質の中には、点眼や外用薬などの
14 み承認を得ているもの(例：スルホンアミド系合成抗菌剤単剤)もあります。実際はハ
15 ザードを特定する段階で使用用途を勘案することになりますので、今の時点で点眼や外
16 用薬が含まれていても問題はないとの認識です。)

17
18 ④セファロsporin系/セフェム系の単剤の審議

19 個別の検討が必要と考えられるものの有無について池専門参考人に御検討いただいた
20 結果、これまでのランク付けで良いと回答いただきました(机上配付資料3-1)。ま
21 た、前回審議において使用量も参考にしてはどうかと御提案いただいたことを踏まえ、
22 早川専門委員より使用量のデータを提供いただきました(机上配付資料3-2)。

23 単剤については、現在のランクを維持するという方針で差し支え無いか、ご確認くだ
24 さい。

25
26 ⑤前回未審議のコメント

27 **【ペニシリン系のランク付け(荒川専門委員)】**

28 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
29 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
30 療薬として重要な位置を占めているため、「II」から「I」に変更することを検討する価
31 値があると御意見がありました。2014年以降に新たに得られた知見が改訂の根拠となり
32 ますので、その観点からランク変更が適切か御検討ねがいます。

33 なお、2004年に初版作成時のWGにおける審議でも、ペニシリンはレンサ球菌関係で
34 は良く効く重要な薬との議論がありましたが、以下のような理由からランクIIを維持す
35 るとの結論に至っていました。

- 36
- 37 • 類似薬以外にも代替可能な抗菌性物質が存在する
 - 38 • 非常に特定したものではありませんが、これは使って切り札的な薬になっているが、それがヒトに
39 食品を介してくる可能性は非常に少ない

40 **【セフェム系の記載(荒川専門委員)】**

41 「セフェム系」をセファロsporin系とセファマイシン系、オキサセフェム系に分け
42 る記載方法の御提案がありました。

43 一方で、前回WGの議論において、透明性確保のために修正理由の明確化をすること
44 としております。つきましては、修正が必要な場合は、現在のセフェム系全体について
45 世代分類をする記載方法が適切でない理由を明確にいただき、ご意見を支持する参

1 照文献、国際基準等を併せてご教示ください。（修正理由として「日本がセフェム系全
2 体についても世代分類をしていると、海外に対して誤解を与えるため。」といただい
3 ておりますが、これまでの重要度ランク付けでは、実際にセフェム系全体について世代分
4 類をしてランク付けをしていたため。）

6 4. 重要度の基準及びランク付けの見直し

7 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
8 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
9 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。

11 5. 主な参考文献

- 12 1) 水島裕 編, 今日の治療薬 2004 年版解説と便覧, 南江堂, (2004).
- 13 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).
- 14 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
15 月 25 日付け第 1806 号付録, ライフ・サイエンス, (2004).
- 16 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
17 イエンス出版, (2005).
- 18 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
19 (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).
- 20 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
21 回) 合同専門調査会 (薬剤耐性菌に関する WG) 審議資料, (2005).
- 22 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).
- 23 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
24 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.
- 25 9) Joel G. Hardman, et al, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,
26 10th edition, McGraw-Hill, (2001).
- 27 10) Wolfgang K. Joklik, Hilda P. Willett et al, Zinsser Microbiology, 20th edition, Prentice-Hall
28 International Inc, (1992).
- 29 11) Mingeot-Leclercq MP, et al., Aminoglycosides: activity and resistance, Antimicrob Agents
30 Chemother, 43, 727-737, (1999).
- 31 12) Shaw KJ, et al, Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial
32 relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes, Microbiol Rev 57, 138-163, (1993).
- 33 13) Poole K, Resistance in Pseudomonas aeruginosa, Antimicrob Agents Chemother, 49, 479-
34 87, (2005).
- 35 14) Chow JW, Aminoglycoside resistance in enterococci, Clin Infect Dis, 31, 586-589, (2000).
- 36 15) Ida T, Okamoto R, Shimauchi C, Okubo T, Kuga A, Inoue M, Identification of
37 aminoglycoside-modifying enzymes by susceptibility testing: epidemiology of methicillin-
38 resistant Staphylococcus aureus in Japan, J Clin Microbiol, 39, 3115-3121, (2001).
- 39 16) Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin P, Lambert T, Worldwide disseminated armA
40 aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1548,
41 Antimicrob Agents Chemother, 49, 2949-2953, (2005).
- 42 17) Yamane K, Wachino J, Doi Y, Kurokawa H, Arakawa Y, Global spread of multiple
43 aminoglycoside resistance genes, Emerg Infect Dis, 11, 951-953, (2005).
- 44 18) Yan JJ, Wu JJ, Ko WC, Tsai SH, Chuang CL, Wu HM, Lu YJ, Li JD, Plasmid-mediated
45 16S rRNA methylases conferring high-level aminoglycoside resistance in Escherichia coli
46 and Klebsiella pneumoniae isolates from two Taiwanese hospitals, J Antimicrob Chemother,
47 54, 1007-1012, (2004).
- 48 19) Yamane K, Doi Y, Yokoyama K, Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Kato H,
49 Arakawa Y, Genetic environments of the rmtA gene in Pseudomonas aeruginosa clinical
50 isolates, Antimicrob Agents Chemother, 48, 2069-2074, (2004).

- 1 20) Doi Y, Yokoyama K, Yamane K, Wachino J, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, Kato H,
2 Arakawa Y, Plasmid-mediated 16S rRNA methylase in *Serratia marcescens* conferring high-
3 level resistance to aminoglycosides, *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 491-496, (2004).
- 4 21) Galimand M, Courvalin P, Lambert T, Plasmid-mediated high-level resistance to
5 aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation, *Antimicrob Agents*
6 *Chemother*, 47, 2565-2571, (2003).
- 7 22) Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H,
8 Arakawa Y, Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*, *Lancet*,
9 362, 1888-1893, (2003).
- 10 23) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center
11 for Veterinary Medicine, Guidance for industry # 152, (2003).
- 12 24) EAGAR, Importance Rating and Summary of Antibiotic Use in Humans in Australia Draft
13 Veterinary Drugs Directorate Guidance for Industry Preparation of Veterinary New Drugs
14 Submissions : Human Safety Requirements
- 15 25) Health Canada, Categorization of antimicrobial drugs based on importance in human
16 medicine, (2009).
- 17 26) WHO, Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 3rd revision, (2011).
- 18 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
19 に関する指針, 日本化学療法学会誌, Vol.60, No.4, (2012).
- 20 28) Andre Bryskier (ed.). *Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals*. ASM Press,
21 Washington, (2005).
- 22 29) Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial*
23 *Disk Susceptibility Tests; Approved Standard— Eleventh Edition*. M02-A11, Vol. 32, No.1.
24 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, (2012).
- 25 30) Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial*
26 *Susceptibility Testing; Twenty Second Informational Supplement*. M100-S22, Vol.32, No.3.
27 Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, (2012).