

βラクタマーゼ阻害薬と抗菌性物質の配合剤の重要度ランク付けの検討について

1. 経緯

第 33 回薬剤耐性菌 WG において、βラクタマーゼ阻害薬と抗菌性物質の配合剤（以下「配合剤」という。）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。

上記を踏まえ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、ランク付けのアプローチについて事務局が討議文書を作成することとなった。

第 34 回薬剤耐性菌 WG では、6 つの配合剤（※）のランク付けについて以下の 3 つのオプションからアプローチを選択すべく審議を行った。

- オプション 1：配合されている抗菌性物質のランクに準拠する形でランク付け
- オプション 2：配合剤を一括してランク付け
- オプション 3：個別にランク付け

結果は以下のとおり。

- オプション 3 を採用。個別にランク付けする。
- イミペネム／レレバクタムについてはランク I
理由：レレバクタムは、現行唯一 KPC（カルバペネマーゼ）に対して有効であり、代替薬が存在しないと考えられるため。
- 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、タゾバクタム／ピペラシリンについてはランク II
理由：クラブラン酸、スルバクタム及びタゾバクタムについては、βラクタマーゼの阻害効果が、主に TEM-1、SHV-1 やこれらに近いものに限定されており、ESBL、AmpC 等には阻害活性が弱く、他にも安定的な薬剤が存在するため。
- セフォペラゾン／スルバクタム及びセフトロザン／タゾバクタムについては継続審議

※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 つの配合剤
(下線 = βラクタマーゼ阻害薬)

- 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)

2. 第 35 回薬剤耐性菌 WG における審議

前回の審議では、セフォペラゾン/スルバクタム及びセフトロザン/タゾバクタムをランク II にランク付けする方向で審議を行われた。しかし、第 3 及び第 4 世代セフェム系のランクは I¹であることから、単剤がランク I で、配合剤がランク II という逆転現象がおき、第 33 回 WG において提起された問題が解決されない形で残る。

このため、セフォペラゾン/スルバクタム及びセフトロザン/タゾバクタムについて、上記問題を勘案しつつ、継続してランク付けを審議する。

3. 解決に向けたオプション

(1) オプション 1 : 個別にランク付け

セフォペラゾン及びセフトロザンについては単剤での承認がなく、配合剤（それぞれセフォペラゾン/スルバクタム及びセフトロザン/タゾバクタム）として承認されている。このため、現時点で逆転現象は起こらないため、両者をランク II にランク付けする。

(2) オプション 2 : 配合相手の抗菌性物質に合わせてランク付け

前回の審議において、以下 2 点の意見が提示された。

- β ラクタマーゼ阻害薬は抗菌活性の向上を目的に配合されるため、その配合により配合相手の抗菌性物質の抗菌活性が落ちることは想定されない。
- 配合により、配合相手の抗菌性物質の元来の抗菌活性を超えることはない。

両者の意見を踏まえると、配合剤は配合相手の抗菌性物質と同じランク付けになる。以上を踏まえ、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。

その場合、ランク I の「第 3 世代及び第 4 世代セフェム系並びにオキサセフェム系に属するもの」にセフトロザンが含まれることを明確にするため、「第 3 世代以上のセフェム系及び全てのオキサセフェム系に属するもの」と修正する。

¹ セフトロザン単剤は未分類であるが、その抗菌活性から第 4 又は第 5 世代と考えられる。