

スルファメトキサゾールの諸外国における評価状況について

【現状】

スルファメトキサゾールはサルファ剤に属し、その作用機作はパラミノ安息香酸からジヒドロ葉酸の生合成を阻害し、結果として DNA 合成を阻害するとされている。

現在、国内では豚の大腸菌による細菌性下痢症、ヘモフィルス感染症豚胸膜肺炎、ストレプトコッカス・スイス感染によるレンサ球菌症、鶏のコクシジウム病、大腸菌症に対して使用されている。

また、スルファメトキサゾールはヒトの医薬品としても使用されている。

動物用医薬品としては、国外では使用されていない。

【諸外国における評価状況】

スルファメトキサゾールについては諸外国で使用されておらず、評価はされていない。EMEA は ADI の設定は行っていないがサルファ剤について懸念される健康影響はサルファ剤に感受性の高い人々に限定されるであろうとし、100ppb(サルファ剤の合計として)の MRL(乳)を設定している。また、JECFA はスルファジミジンについて 50 μ g/kg 体重/日の ADI を設定している。

また、サルファ剤についてはラットで甲状腺にがんを誘導することが知られているが、スルファメトキサゾールの IARC のランクは3である。また、JECFA の評価においては TSH レベルの上昇に伴う二次的作用と判断され、ADI が設定されている。しかしながら、同時にアレルギー反応が起こる可能性が完全には排除できないとして、MRL は実用的に可能な範囲で低く設定するべきであるとして 100ppb を採用している。

トリメトプリムの諸外国における評価状況について

【現状】

トリメトプリムは、葉酸拮抗剤であり、その作用機序は、ジヒドロ葉酸レダクターゼによるジヒドロ葉酸のテトラヒドロ葉酸への還元を拮抗的に阻害することにより、結果として DNA 合成を阻害するとされている。

通常、パラアミノ安息香酸からジヒドロ葉酸の生合成を阻害するサルファ剤との合剤で使用されている。

現在、国内あるいは EU 諸国でサルファ剤との合剤として使用されている。
また、サルファ剤との合剤はヒトの医薬品としても使用されている。

【諸外国における評価状況】

EMA は、ヒト腸内細菌への影響に基づき、ADI を 4.2 µg/kg 体重/day と設定している。
その他 FDA、JECFA 等では ADI は設定されていない。

【EMA の評価】^{1),2)}

亜急性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響の試験の結果から考察を行っている。発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性及び亜急性毒性試験の結果より ADI は設定可能であるとされ、毒性学的 ADI はイヌの 90 日亜急性毒性試験の NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日に安全係数 200 を適用し、12.5 µg/kg 体重/日とされている。一方、微生物学的影響については腸内細菌 (*Lactobacillus* spp.) に CVMP の計算式を適用し、微生物学的 ADI として 4.2 µg/kg 体重/日が設定されている。両者の比較から、最終的に 4.2 µg/kg 体重/日 の ADI が設定されている。

【FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較】

表. 1 ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMA	JECFA
試験	-	ヒトの腸内細菌への影響	-
対象	-	<i>Lactobacillus</i> spp.	-
MIC50	-	0.25 µg/ml	-
SF 等	-	CVMP の計算式	-
ADI	-	4.2 µg/kgbw/day	-

表. 2 FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMA	JECFA
急性		ラット: 1500-1850 mg/kgbw マウス: 1910-3960 mg/kgbw	
亜急性		ラット: 最大 300 mg/kg (13 week) NOEL: 3.3 mg/kgbw * その他 1 及び 6 month 試験あり	
		サル: 最大 300 mg/kg 体重/日 (14 day - 6 month) NOEL: 決定できず	
		イヌ: 最大 135 mg/kg 体重/日 (90 日) NOEL: 2.5 mg/kgbw	
		ラット: ? mg/kgbw NOEL: 40 mg/kgbw	

長期発がん性		なし	
生殖毒性 / 催奇形性		ラット: 20,180,420mg/kgbw(雄 10weeks, 雌 2weeks, +4weeks) NOEL: 180 mg/kgbw(体重減少, トリマトグリムとして 30mg)	
		ラット: 10,30,100,300,600mg/kgbw(妊娠 16-離乳) NOEL: 300mg/kg(体重減少, 鎮静, トリマトグリムとして 50mg/kgbw)	
		ラット: 180,420,600mg/kgbw(妊娠 8-15) NOEL: 180mg/kgbw(母体毒性 + 催奇形性, トリマトグリムとして 30mg/kgbw)	
		ラット: 50,200or350mg/kgbw(妊娠 6-15) NOEL: 200or50mg/kgbw(催奇形性, トリマトグリムとして 33,3or8,3mg/kgbw)	
		ウサギ: 60, 180,600mg/kgbw(妊娠 8-14) NOEL: 180mg/kgbw(胎児毒性, 催奇形性なし, トリマトグリムとして 30mg/kgbw)	
		ウサギ: 150,300,600mg/kgbw(妊娠 6-18) NOEL: 300mg/kgbw(胎児毒性, 催奇形性なし, トリマトグリムとして 50mg/kgbw)	
腸内細菌への影響		感受性細菌: Lactobacillus spp. MIC50: 0.25 CVMP の計算式	
ADI		Lactobacillus spp に対する MIC50 0.25µg/ml, に CVMP の算出式を用い, ADI 4.2 µg/kgbw/day	

表 3-1 変異原性に関する各種試験について FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較 *in vitro*

試験	FDA			EMEA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
Ames 試験				St(TA98,100,1535,1537,1538)		陰性			
				St(TA98,1538)		陽性 1			
UDS 試験				A549 細胞		陰性			
前進突然変異試験				CHL/HGPRT		陰性			
				マウスリンフォーマ(TK)		陰性			
染色体異常試験				ヒトリンパ球		陰性			
				CHV79 細胞	+S9	陽性 2			
				CHO		陽性 3			
SCE				CHO		陽性 3			

- 1 信頼性に欠けると結論されている
- 2 再現性は報告されていない
- 3 用量相関性が明確でない

表. 3-2 変異原性に関する各種試験について FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較 *in vivo*

試験	FDA			EMEA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
優性致死試験				ラット		陰性			
小核試験				マウス骨髓細胞	2000mg/kgbw 単回	陰性			
					100-1000mg/kgbw 3 日間	陰性			

【参考資料】

- 1) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TRIMETHOPRIM, SUMMARY REPORT(1)
- 2) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TRIMETHOPRIM, SUMMARY REPORT(2), 1997.