

セファピリンの諸外国における評価状況について

【現状】

セファピリンは、第一世代の半合成セファロスポリン系抗菌剤であり、その作用機序は、細胞壁合成の阻害によるものである。現在、国内では牛の乳房炎の治療にのみ使用されている。諸外国では、欧州でウシに対して使用されている。

また、ヒトの医薬品としても広く使用されている。

【諸外国における評価状況】

EMA はセファピリンについて、ヒト腸内細菌への影響に基づき、微生物学的 ADI 2.54 $\mu\text{g/kgbw/day}$ を設定している。JECFA、FDA では評価されていない。

【EMAの評価】¹⁾²⁾

急性、亜急性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響確認試験の結果から考察を行っている。ADIの設定は、腸内細菌に対する影響に基づく結果によるもので、調査された範囲のMIC50 の幾何学的平均値の信頼下限 10%値 4.53 $\mu\text{g/ml}$ をCVMPの計算式に適用しADI 2.54 $\mu\text{g/kgbw/day}$ が設定されている。

【FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較】

表. 2 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		幾何学平均値の 10%信頼下限	
MIC50		4.53 $\mu\text{g/ml}$	
算出法		CVMP の計算式	
ADI		2.54 $\mu\text{g/kgbw/day}$	

表. 3 FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMA	JECFA
急性		ラット 14000 mg/kgbw/day (経口) 8400 mg/kgbw/day (腹腔内) ----- イヌ 2500 mg/kgbw/day (静脈内)	
亜急性		ラット 9 週: 200,500,1000 mg/kgbw/day(腹腔内) 6 ヶ月: 200,500,1000 mg/kgbw/day(腹腔内) NOAEL: 求められず ----- 90 日: 20 mg/kgbw/day(経口) NOAEL: 20 mg/kgbw/day ----- イヌ 30 日: 200,500 mg/kgbw/day(静注) NOAEL: 500mg/kgbw/day ----- 10 週: 100,200,400 mg/kgbw/day(筋注) NOAEL: 200mg/kgbw/day ----- 6 ヶ月: 100,200,400 mg/kgbw/day(筋注) NOEL: 求められず	

		90日:20mg(経口) NOAEL:20mg/kgbw/day	
発がん性		実施されていない	
生殖毒性/ 催奇形性		ラット: Ⅰ, Ⅱ 節 200,500 mg/kgbw/day(皮下) マウス: Ⅰ 節 200,500 mg/kgbw/day(皮下) 生殖毒性、催奇形性とも認められず	
ADI		MIC50 の幾何学的平均の 10%信頼下限値 4.53μg/ml に CVMP の計算式を用い、 ADI 2.54 μg/kgbw/day	

表 4-1 変異原性に関する各種試験について FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較 *in vitro*

試験	FDA			EMA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
Ames 試験				—	-	陰性			
前進突然変異				マウスリンフォーマ	-	陰性			

表 4-2 変異原性に関する各種試験について FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較 *in vivo*

試験	FDA			EMA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
小核試験				マウス骨髓細胞		陰性			

【参考資料】

- 1) EMA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFAPIRIN, SUMMARY REPORT(1), 1996
- 2) EMA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFAPIRIN, SUMMARY REPORT(2), 2001