

## 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】

EMEA 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 $\mu$ g/kgbw/day を設定している。JECFA、FDA では評価されていない。

【EMEA の評価】<sup>1)2)</sup>

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 MIC<sub>50</sub> の幾何平均値の 90%信頼限界 4.53 $\mu$ g/ml を CVMP の計算式に適用し ADI 2.54 $\mu$ g/kgbw/day が設定されている。

## 【FDA、EMEA 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	EMEA	JECFA
試験	—	ヒトの腸内細菌への影響	—
対象	—	幾何学平均値の 90%信頼限界	—
MIC <sub>50</sub>	—	4.53 $\mu$ g/ml	—
算出法	—	CVMP の計算式	—
ADI	—	2.54 $\mu$ g/kgbw/day	—

表. 2 FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMEA	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 (9週)	—	ラット: 200,500,1000 mg/kgbw/day(腹腔内) 全ての雄の体重増加の減少がみられた。 NOEL: 求められず	—
亜急性 (10週)	—	イヌ: 100,200,400 mg/kgbw/day(筋肉内) NOAEL: 200mg/kgbw/day	—
亜急性 (30日)	—	イヌ: 200,500 mg/kgbw/day(静脈内) NOAEL: 500mg/kgbw/day	—
亜急性 (90日)	—	ラット: 20 mg/kgbw/day(経口) 詳細不明 NOAEL: 20 mg/kgbw/day ----- イヌ: 20mg/kgbw/day(経口) 詳細不明 NOAEL: 20mg/kgbw/day	—

亜急性 (6ヶ月)	—	ラット: 200,500,1000 mg/kgbw/day(腹腔内) 全ての雌と 1000mg 投与群の雄に体重増加の減少がみられた。 NOAEL: 求められず	—
		イヌ: 100,200,400 mg/kgbw/day(筋肉内) 全投与群の何頭かに深刻な貧血がみられた。 NOAEL: 求められず	
発がん性	—	実施されていない	—
生殖毒性	—	ラット: 第 I 相, 第 III 相 200,500mg/kgbw/day(皮下) 生殖毒性は認められず	—
催奇形性	—	ラット: 第 II 相 200,500 mg/kgbw/day(皮下) 催奇形性認められず	—
		マウス: 第 II 相 200,500 mg/kgbw/day(皮下) 催奇形性認められず	
腸内細菌への影響	—	MIC <sub>50</sub> が得られたヒト腸内細菌 10 種 ( <i>Clostridium</i> spp, <i>Peptostreptococcus</i> spp, <i>Bacteroides</i> spp, <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Proteus</i> spp, <i>Escherichia</i> spp.( <i>E. coli</i> ), <i>Streptococcus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.) geometric mean MIC <sub>50</sub> : 4.53µg/ml 細菌が暴露される分画: 89%	—
ADI	—	MIC <sub>50</sub> の幾何平均の 90%信頼限界 4.53µg/ml に CVMP の計算式を用い、 ADI 2.54 µg/kgbw/day	—

表. 3-1 遺伝毒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			EME			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
Ames 試験	—	—	—	Salmonella	不明	陰性	—	—	—
前進突然変異	—	—	—	マウスリンフォーム	不明	陰性	—	—	—

表. 3-2 遺伝毒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
小核試験	—	—	—	マウス骨髄細胞	不明	陰性	—	—	—

【参考資料】

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