

セフトオフルの諸外国における評価状況について

【現状】

セフトオフルは、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、世界 40 ヶ国以上において承認され、微生物により引き起こされる呼吸器官への細菌性感染症の抑制に対してウシ、ブタ等に使用されている。

【諸外国における評価状況】

JECFA、EMA はヒト腸内細菌叢への影響に基づき、微生物学的 ADI をそれぞれ 50µg/kgbw/day、20µg/kgbw/day と設定している。JECFA と EMA では計算式が異なる。

一方、FDA は、微生物学的影響は考慮されていないものの、亜急性毒性試験の結果を採用し、ADI 30µg/kgbw/day としている。

【EMA の評価】^{(1),(2),(3)}

急性、亜急性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響確認試験の試験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、ヒトの腸内細菌において、最も感受性の高い菌種に対する MIC₅₀ (2.0µg/ml)、pH データがないことについて補正係数 2、腸内容物 150ml、細菌が腸内で暴露される分画を 0.05、個人差の 10、体重に 60 (kg) を CVMP の計算式に適用し ADI 20µg/kgbw/day が設定されている。なお、EMA では毒性学影響についてはイヌの亜急性毒性試験から ADI 300µg/kgbw/day を算出した (NOEL30 mg/kgbw、安全係数 100)。

【FDA の評価】^{(4),(5)}

急性、亜急性、生殖毒性、遺伝毒性試験の結果から考察を行っている。ADI の設定は、ラット、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の NOEL 30 mg/kgbw/day を採用し、安全係数 1000 を加味した ADI 30 µg/kgbw/day としている。

【JECFA の評価】⁽⁶⁾

急性、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。ADI の設定は、最も感受性の高い菌株(*Clostridium* and *Escherichia* species)に対する脱フルオロセフトオフルシステインジスルフィドの MIC₅₀(2µg/ml)、腸内細菌が利用可能な分画として 0.1 を考慮して、ADI 50µg/kgbw/day が設定されている。JECFA では毒性学影響についてはイヌの亜急性毒性試験から ADI 60µg/kgbw/day を算出した (NOEL30 mg/kgbw、安全係数 500 (慢性毒性試験を欠くことに対して 5)) が、腸内細菌の結果と比較して、低い方で設定した。日本もこれと同じ立場をとっている。

【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・日本
毒性試験	90 日間亜急性毒性試験	90 日間亜急性毒性試験	90 日間亜急性毒性試験
対象	ラット、イヌ	ラット、イヌ	イヌ
NO(A)EL	30 mg/kgbw	30 mg/kgbw	30 mg/kgbw
SF	1000	100	500
毒性学的 ADI	30 µg/kgbw/day	300 µg/kgbw/day	60 µg/kgbw/day
微生物学的試験	—	ヒトの腸内細菌への影響	ヒトの腸内細菌への影響
対象	—	<i>E.coli</i> 、 <i>Lactobacillus</i> 及び <i>Clostridium</i>	<i>Clostridium</i> and <i>Escherichia</i> species
MIC ₅₀	—	2.0 µg/ml	2 µg/ml
式	—	CVMP 式	JECFA 式
微生物学的 ADI	—	20 µg/kgbw/day	50 µg/kgbw/day
ADI	30 µg/kgbw/day	20 µg/kgbw/day	50 µg/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：経口 >7760 mg/kgbw/day	ラット： >7760 mg/kgbw/day（経口） 2156 mg/kgbw/day（静脈内） 1250 mg/kgbw/day（筋肉内）	マウス：♀ 2000 mg/kgbw/day（静脈内） 3400 mg/kgbw/day（筋肉内） ----- ラット：♀ 2200 mg/kgbw/day（静脈内） 1250 mg/kgbw/day（筋肉内） >7800 mg/kgbw/day（経口） 経口では死亡例なし
亜急性	ラット：経口 30 日 0,1500,3000,6000 mg/kgbw/day NOEL 設定できず 90 日 0,30,100,300,1000,3000mg/kgbw/day <u>NOEL 30 mg/kgbw/day</u>	ラット：経口 90 日 0,30,100,300,1000,3000 mg/kgbw/day <u>NOEL: 30 mg/kgbw/day</u>	ラット：腹腔内 14 日 0,100,200,400 mg/kgbw/day NOEL: 200 mg/kgbw/day ----- ラット：経口 30 日 0,1500,3000,6000 mg/kgbw/day NOEL 設定できず 90 日 0,30,100,300,1000,3000mg/kgbw/day <u>NOEL 100 mg/kgbw/day</u>
	イヌ：経口 51 日 0,300,1000,3000 mg/kgbw/day NOEL 設定できず 90 日 0,10,30,100,300 mg/kgbw/day NOEL 30 mg/kgbw/day	イヌ：経口 50 日 0,300,1000,3000 mg/kgbw/day 90 日 0,10,30,100,300 mg/kgbw/day NOEL: 30 mg/kgbw/day	イヌ： 51 日 0,300,1000,3000 mg/kgbw/day NOEL 設定できず 91 日 0,10,30,100,300 mg/kgbw/day NOEL: 30 mg/kgbw/day サル：静脈内 12 日 0,100,200,400 mg/kgbw/day NOEL 設定できず
発がん性			
生殖毒性	ラット：経口 0, 100,300,1000 mg/kgbw/day ラット：F1 経口 0, 100,300,1000 mg/kgbw/day NOEL：1000 mg/kgbw/day 生殖毒性認められず	ラット：経口 0,100,300,1000 mg/kgbw/day 生殖毒性認められず	ラット：経口 0, 100,300,1000 mg/kgbw/day ラット：F1 経口 0, 100,300,1000 mg/kgbw/day NOEL：1000 mg/kgbw 生殖毒性認められず
催奇形性	ラット：経口 0,800,1600,3200 mg/kgbw NOEL：3200 mg/kgbw/day	ラット：経口 0,800,1600,3200 mg/kgbw/day 全暴露量にて母体毒性（軟便）、胎児毒性（体重減）が見られたが、催奇形性は認められず。 ----- マウス：経口 0,1000,2000,4000 mg/kgbw/day 奇形、胎児毒性認められず	マウス：経口 0,1000,2000,4000,8000 mg/kgbw/day 母胎毒性 NOEL：2000 mg/kgbw/day （詳細実験だと NOEL：1000 mg/kgbw/day） 胎児毒性 NOEL：4000 mg/kgbw/day 胚毒性、催奇形性、発達毒性は認められず ラット：経口 0,800,1600,3200 mg/kgbw/day 母胎毒性、催奇形性認められず
抗原性		モルモットにおいて皮膚でのアフィニティ試験で過敏反応が見られたが、受動感作させたモルモットには反応は認められなかった。 RAST においても異常は認められなかった。	受動感作させたモルモットには反応は認められなかった。 注射部位抽出物の経口投与では反応は認められなかった。 ペニシリンに対する IgE はセフトオフルと反応せず。
ADI	ラット、イヌの 90 日亜急性毒性試験 NOEL：30 mg/kgbw SF：1000 ADI：30µg/kgbw/day	<i>E.coli</i> 、 <i>Lactobacillus</i> 及び <i>Clostridium</i> に対する MIC ₅₀ 2.0µg/ml、細菌が腸内で暴露される分画を 0.05 を考慮し、CVMP の計算式により、ADI 20 µg/kgbw/day 毒性については NOEL 30 mg/kgbw、安全係数 100、ADI 300µg/kgbw/day	<i>Clostridium</i> and <i>Escherichia</i> species に対する desfuroylceftriaxone cystein disulfide の MIC ₅₀ 2µg/ml、腸内細菌が利用可能な分画 10% より JECFA の算出式から、ADI 50 µg/kgbw/day。 毒性については NOEL 30 mg/kgbw、安全係数 500、ADI 60µg/kgbw/day

表. 3-1 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			陰性			陰性
UDS 試験	ラット肝細胞		陰性				ラット肝細胞	furoic acid	陰性
遺伝子突然変異試験	Chinese hamster V-79 cell		陰性				Chinese hamster V-79 fibroblasts		陰性
染色体異常試験				CHO cell、	+S9	陰性	CHO cell	ceftiofur 、 +S9	陰性
					-S9	陽性	(ceftiofur)、	ceftiofur 、 -S9	陽性

表. 3-2 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
UDS 試験				ラット肝細胞		陰性	ラット肝細胞	ceftiofur	陰性
遺伝子突然変異試験							Chinese hamster V-79 fibroblasts		陰性
染色体異常試験							マウス骨髄細胞	ceftiofur	陰性
小核試験	ラット骨髄細胞		陰性	マウス骨髄細胞		陰性	SD ラット骨髄細胞		陰性
							マウス骨髄細胞		陰性

【参考資料】

- 1) EMA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFTIOFUR, SUMMARY REPORT (1),
- 2) EMA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFTIOFUR, SUMMARY REPORT (2), 1999.
- 3) EMA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFTIOFUR, SUMMARY REPORT (3), 2002.
- 4) FDA : Freedom of Information Summary, NADA 140-338, 1988.
- 5) FDA : Freedom of Information Summary, NADA 141-235, 2004.
- 6) JECFA : WHO Food Additives Series 36