

セフチオフルの諸外国における評価状況について

【現状】

セフチオフルは、第3世代セファロsporin系抗菌剤であり、その作用機序は、細胞壁合成酵素の阻害によるものである。現在、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、ブタに使用されている。

表. 1 CEFTIOFUR の各国における承認状況

国名	承認年	対象動物
米国	1988	牛、豚、羊、ヤギ、馬、犬、初生雛、七面鳥等
英国	1991	牛、豚、馬、初生雛
日本	1996	牛、豚、搾乳牛

その他多数(牛、豚の呼吸器病への承認はそれぞれ46ヶ国、35ヶ国 2002年4月現在)

【諸外国における評価状況】

JECFA は脱フルオロセフチオフルシステインジスルフィド(セフチオフルの代謝物)、EMEA はセフチオフルの、ヒト腸内細菌への影響に基づき、微生物学的ADIをそれぞれ50 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ と設定している。JECFAとEMEAはともに微生物学的ADIを採用しているが、設定の対象とした物質や計算式が異なっている。一方、FDAは、亜急性毒性試験の結果を採用し、ADI 30 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ としている。

【EMEA 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等の結果から評価を行っている。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セフチオフルのMIC₅₀(2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、pHによる抗菌活性の変化についての情報がないことについて補正係数2、腸内容物容積に150ml、細菌が暴露される分画に0.05(腸内で95%が分解)、さらに分解の個人差として10、body weight 60(kg)をCVMPの計算式に適用し、ADI 20 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ が設定されている。

【FDA の評価】^{4), 5)}

急性、亜急性、生殖毒性、遺伝毒性試験等の結果から評価を行っている。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NOAEL 30 mg/kgbw/dayに、安全係数1000を加味してADI 30 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ 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等の結果から評価を行っている。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チオフルシステインジスルフィドのMIC₅₀(2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、腸内細菌が利用可能な分画に0.1、をJECFAの計算式に適用し、ADI 50 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ が設定されている。なお、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を60 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ と算出し(NOAEL30 mg/kgbwに慢性毒性試験がないことについて追加で5の計500の安全係数)、微生物学的ADIがより高感度であるとしてこちらを採用している。

【FDA、EMEA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	EMEA	JECFA
試験	90日間亜急性毒性試験	ヒトの腸内細菌への影響	ヒトの腸内細菌への影響
対象	ラット、イヌ	<i>E.coli</i> , <i>Lactobacillus</i> 及び <i>Clostridium</i>	<i>Clostridium</i> and <i>Escherichia</i> species
NOEL or MIC ₅₀	30 mg/kgbw	2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	2 $\mu\text{g}/\text{ml}$
SF or 作用量	1000	-	-
ADI	30 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$	20 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$	50 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$

表. 3 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 NOEL 30 mg/kgbw/day 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	ラット:経口 90 日 0,30,100,300,1000,3000 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	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 NOEL 100 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ナフィラキシー試験で過敏反応が見られたが、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。 RAST においても異常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 MIC50 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	<i>Clostridium</i> and <i>Escherichia</i> species に対する desferuloylcefiofur cystein disulfide の MIC50 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.4-1 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			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 cell		陰性	Chinese hamster V-79 fibroblasts		陰性
染色体異常試験	/			CHOcell,	+S9	陰性	CHOcell(ceftiofur),	ceftiofur、+S9	陰性
					-S9	陽性		ceftiofur、-S9	陽性

表.4-2 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
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		陰性	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) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFTIOFUR, SUMMARY REPORT(1),
- 2) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFTIOFUR, SUMMARY REPORT(2), 1999.
- 3) EMEA: 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