

セフチオフルの安全係数に関連する知見について

【FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較】

	日本	FDA	EMA	JECFA
毒性学的 ADI				
毒性試験	90 日亜急性	90 日亜急性	90 日亜急性	90 日亜急性
対象	イヌ	ラット、イヌ	ラット、イヌ	イヌ
NOEL	30 mg/kgbw	30 mg/kgbw	30 mg/kgbw	30 mg/kgbw
SF	500	1000	100	500
毒性学的 ADI	60 µg/kgbw/day	30 µg/kgbw/day	300 µg/kgbw/day	60 µg/kgbw/day

評価に用いた毒性試験は全て同じであるが、安全係数については EMA が 100、日本、JECFA は 500、FDA は 1000 を採用している。安全係数検討の理由は慢性毒性試験を欠き、90 日の試験の値を外挿することに伴うものである。

亜急性毒性試験を ADI 設定の根拠として採用する場合、1～10 の範囲で追加の安全係数を使用するのが通例であるが、セフチオフルについては以下に示すように

- ・ラットにおいて消化管影響を除き、ほとんど毒性は認められない
- ・イヌで認められた貧血、血小板減少に投与期間の延長に伴う増悪は認められない

という知見が得られているため、これらを考慮し、EMA は安全係数不要、JECFA 及び日本は 5 で十分と判断したと考えられる。なお、FDA は亜急性から ADI を設定する際には、毒性の種類には関わりなく機械的に 1000 を採用している。

【ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験】

SD ラット(雌雄各 20 匹/群)を用いた 30, 100, 300, 1000, 3000mg/kg 体重/日の 90 日間亜急性毒性試験において、認められた毒性影響は主として消化器官への影響で下痢、胃内容物の硬化であった。その他、3000mg 投与群で消化管内に凝固物が認められ、物理的障害のため体重増加量が減少した。3000mg 投与群の多くでは電解質バランスの異常、血糖値の低下、肝臓グリコーゲン減少、脾臓、リンパ節、胸腺の胚中心の萎縮が認められたが、これらは消化器官への影響に付随した影響状態の悪化に関連すると思われた。尿検査では 1000mg 以上投与群でケトン体の増加が認められた。また、雄の 1000mg 以上投与群、雌の 300mg 以上投与群で大腸炎が認められた。

NOAEL は大腸炎に基づく 100mg/kg 体重/日であった。大腸炎は消化管の腸内細菌叢への影響に伴うものと考えられ、さらに認められた毒性影響はほとんどがこの大腸炎に伴う二次的影響と考えられる所見であった。

【イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験】

ビーグル犬(雌雄各 5 頭/群)を用いた 10, 30, 100, 300mg/kg 体重/日の 90 日間亜急性毒性試験において、認められた毒性影響は主として血液学的なもので、貧血、血小板減少であった。貧血は 300mg 投与群の雌雄各 1 頭で認められ、雄の 1 頭は試験途中で死亡し、雌の 1 頭は途中で被験物質投与を打ち切った。この雌では投与終了時まで骨髄での赤血球再生が認められなかった。300mg 投与群では 4/10 でクームステストが陽性であった。300mg の他の個体や他の投与群では貧血症状は認められなかった。また、血小板減少は 100mg 以上投与群で認められた。この症状に投与期間の延長に伴った増悪は認められず、300mg 投与群ではむしろ回復を示したことから、非進行性であると考えられた。