

動物用医薬品評価書

ツラスロマイシン
(第2版)

2010年10月

食品安全委員会

目次

| | 頁 |
|--------------------------------|----|
| ○審議の経緯..... | 3 |
| ○食品安全委員会委員名簿..... | 3 |
| ○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿..... | 4 |
| ○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿..... | 5 |
| ○要約..... | 6 |
| | |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要..... | 7 |
| 1. 用途..... | 7 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 7 |
| 3. 化学名..... | 7 |
| 4. 分子式..... | 7 |
| 5. 分子量..... | 7 |
| 6. 構造式..... | 8 |
| 7. 開発の経緯及び使用状況等..... | 8 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要..... | 8 |
| 1. 薬物動態試験..... | 8 |
| (1) 薬物動態試験 (牛・吸収)..... | 8 |
| (2) 薬物動態試験 (牛・分布)..... | 9 |
| (3) 薬物動態試験 (牛・代謝物)..... | 9 |
| (4) 薬物動態試験 (牛・排泄)..... | 10 |
| (5) 薬物動態試験 (豚・吸収)..... | 10 |
| (6) 薬物動態試験 (豚・分布)..... | 11 |
| (7) 薬物動態試験 (豚・代謝物)..... | 12 |
| (8) 薬物動態試験 (豚・排泄)..... | 13 |
| 2. 残留試験..... | 14 |
| (1) 残留試験 (豚①)..... | 14 |
| (2) 残留試験 (豚②)..... | 15 |
| 3. 急性毒性試験..... | 15 |
| 4. 亜急性毒性試験..... | 16 |
| (1) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)..... | 16 |
| (2) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)..... | 16 |
| (3) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)..... | 16 |
| (4) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)..... | 17 |
| 5. 慢性毒性試験..... | 18 |
| (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)..... | 18 |
| 6. 発がん性試験..... | 18 |
| 7. 生殖発生毒性試験..... | 18 |

| | |
|---|----|
| (1) 2世代繁殖毒性試験 (ラット) | 18 |
| (2) 催奇形性試験 (ラット) | 19 |
| (3) 催奇形性試験 (ウサギ) | 20 |
| 8. 遺伝毒性試験..... | 20 |
| 9. 微生物学的影響に関する試験..... | 21 |
| (1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) | 21 |
| (2) <i>in vitro</i> gut model における感受性細菌の MIC..... | 22 |
| (3) ヒト糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討..... | 22 |
| (4) 糞便と pH の細菌の増殖に対する影響 | 23 |
| (5) 豚における <i>in vivo</i> の知見..... | 24 |
| 1.0. その他の特殊試験 (皮膚感作試験) | 24 |
| 1.1. ヒトにおける知見 (ヒトにおけるマクロライド系抗生物質の影響) | 25 |
| | |
| III. 食品健康影響評価..... | 25 |
| 1. 薬物動態及び残留試験について..... | 25 |
| 2. 毒性学的影響について..... | 25 |
| (1) 繁殖毒性及び催奇形性について | 25 |
| (2) 遺伝毒性/発がん性について..... | 26 |
| (3) 毒性学的 ADI について..... | 26 |
| 3. 微生物学的影響について..... | 26 |
| (1) 微生物学的 ADI について..... | 26 |
| 4. ADI の設定について..... | 28 |
| 5. 食品健康影響評価について | 28 |
| | |
| 〈別紙 1: 検査値等略称〉 | 29 |
| 〈参照〉 | 30 |

〈審議の経緯〉

第1版関係 (インポートトレランス申請関係)

| | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2005年 | 8月 | 1日 | 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の 接受 |
| 2005年 | 8月 | 4日 | 第106回食品安全委員会 (要請事項説明) |
| 2005年 | 9月 | 26日 | 第35回動物用医薬品専門調査会 |
| 2005年 | 10月 | 19日 | 第38回動物用医薬品専門調査会 |
| 2005年 | 11月 | 9日 | 第40回動物用医薬品専門調査会 |
| 2005年 | 12月 | 16日 | 第42回動物用医薬品専門調査会 |
| 2005年 | 12月 | 22日 | 第125回食品安全委員会(報告) |
| 2005年 | 12月 | 22日 | より2006年1月18日 国民からの意見情報の募集 |
| 2006年 | 2月 | 24日 | 第47回動物用医薬品専門調査会 |
| 2006年 | 3月 | 8日 | 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2006年 | 3月 | 9日 | 第134回食品安全委員会 (報告) 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知 |

第2版関係 (承認申請関係)

| | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 2009年 | 11月 | 20日 | 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価につい て要請 (厚生労働省発食安1120第2号) 関係書類の接受 |
| 2009年 | 11月 | 26日 | 第311回食品安全委員会 (要請事項説明) |
| 2010年 | 1月 | 21日 | 第35回肥料・飼料等専門調査会 |
| 2010年 | 8月 | 26日 | 第345回食品安全委員会 (報告) |
| 2010年 | 8月 | 26日 | から9月24日 国民からの御意見・情報の募集 |
| 2010年 | 10月 | 22日 | 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2010年 | 10月 | 28日 | 第353回食品安全委員会 (報告) 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知 |

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*: 2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 林 眞
菅野 純 藤田 正一
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 修治
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2009年9月30日まで)

| | | | |
|--------|--------|-------|--|
| 三森 国敏 | (座長) | | |
| 井上 松久 | (座長代理) | | |
| 青木 宙 | | 寺本 昭二 | |
| 今井 俊夫 | | 頭金 正博 | |
| 今田 由美子 | | 戸塚 恭一 | |
| 江馬 眞 | | 中村 政幸 | |
| 小川 久美子 | | 能美 健彦 | |
| 下位 香代子 | | 山崎 浩史 | |
| 津田 修治 | | 吉田 緑 | |
| 寺岡 宏樹 | | | |

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2009年10月1日から)

| | | | |
|--------|--------|-------|--|
| 唐木 英明 | (座長) | | |
| 酒井 健夫 | (座長代理) | | |
| 青木 宙 | | 高橋 和彦 | |
| 秋葉 征夫 | | 館田 一博 | |
| 池 康嘉 | | 津田 修治 | |
| 今井 俊夫 | | 戸塚 恭一 | |
| 江馬 眞 | | 細川 正清 | |
| 桑形 麻樹子 | | 宮島 敦子 | |
| 下位 香代子 | | 元井 霞子 | |
| 高木 篤也 | | 吉田 敏則 | |

要 約

マクロライド系抗生物質である「ツラスロマイシン」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験（牛及び豚）、残留試験（豚）、急性毒性試験（ラット及びイヌ）、亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）、慢性毒性試験（イヌ）、生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

ツラスロマイシンについては、遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験においていずれも陰性であること、並びに発がん性試験は行われていないが、亜急性及び慢性毒性のいずれの試験においても前腫瘍性病変又は増殖性病変は認められていないことから、ツラスロマイシンは、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられ、ADI の設定は可能であると判断された。

各種動物における毒性試験の結果、毒性学的 ADI は、ラットの 2 世代繁殖毒性試験及び催奇形性試験における肝臓重量の減少及び胎児体重の低下に基づく LOAEL 15 mg(力価)/kg 体重/日に、安全係数として種差 10、個体差 10、追加の安全係数 10 を考慮した 0.015 mg/kg 体重/日と考えられた。

一方、微生物学的影響については、現時点で利用可能なデータからは、抗菌活性の低下に関する定量的な評価は困難であるものの、*in vitro* の MIC₅₀ の最も低い値から算出された微生物学的 ADI の試算値は、ヒトの腸管内における抗菌活性の低下を考慮すると 0.04 mg/kg 体重/日程度と考えられた。

毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日は、微生物学的 ADI の試算値の 0.04 mg/kg 体重/日と比較してより低い値であり、微生物学的影響についても十分な安全域を確保していると考えられることから、ADI 設定に当たっては、毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられた。

以上より、ツラスロマイシンの食品健康影響評価については、ADI として 0.015mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ツラスロマイシン

英名：Tulathromycin

3. 化学名

ツラスロマイシン A

CAS (No.217500-96-4)

和名：(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-4-C-[(プロピルアミノ)メチル]- α -L-ribo-ヘキソピラノシル)オキシ]-2-エチル-3,4,10-トリヒドロキシ-3,5,8,10,12,14-ヘキサメチル-11-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -D-xylo-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-15-オン

英名：(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclo-Pentadecan-15-one

ツラスロマイシン B

CAS (No.280755-12-6)

和名：(2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[[2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-4-C-[(プロピルアミノ)メチル]- α -L-ribo-ヘキソピラノシル]オキシ]-2-[(1R,2R)-1,2-ジヒドロキシ-1-メチルブチル]-8-ヒドロキシ-3,6,8,10,12-ペンタメチル-9-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -D-xylo-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-13-オン

英名：(2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[[2,6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-[(1R,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one

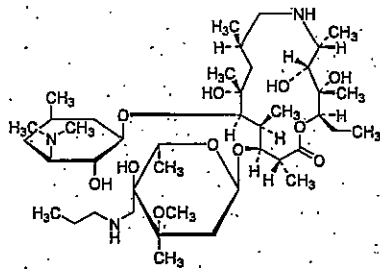
4. 分子式

$C_{41}H_{79}N_3O_{12}$

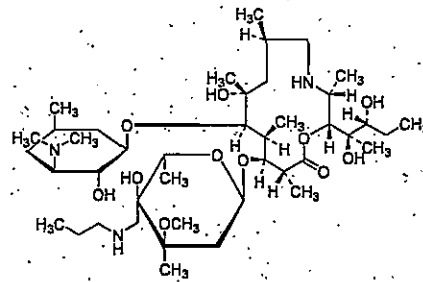
5. 分子量

806.08

6. 構造式



ツラスロマイシン A



ツラスロマイシン B

7. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 1)

ツラスロマイシンは半合成のマクロライド系抗生物質で2種の構造異性体(ツラスロマイシン A 及びツラスロマイシン B)の平衡混合物である。溶液中で動的に平衡している場合の異性体比は約9:1とされている。

ツラスロマイシンの作用機序は、他のマクロライド系抗生物質と同様に、細菌細胞のリボソームの50Sサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害するものであり、静菌的に作用すると考えられている。

牛及び豚の肺炎の起因菌に対して有効性が認められていることから、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患治療及び予防を目的とする動物用医薬品として開発された。

ツラスロマイシンは、ヒト用医薬品としては、国内外とも使用されていない。ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品は、日本における承認はないが、EU 及び米国等で使用されている。EU 及び米国における用法・用量は、ツラスロマイシンとして2.5 mg(力価)/kg 体重の用量を牛には皮下、豚には筋肉内への単回投与である。休薬期間はEU では牛: 49日、豚: 33日、米国では牛: 18日、豚: 5日である。なお、ツラスロマイシンはEMEA (2002年) 及びFDA (2005年) においてすでに評価されており、それぞれ0.011 及び0.015 mg/kg 体重/日のADI が設定されている。

今回、日本において、豚の細菌性肺炎を適応症とした注射剤の承認申請が行われたものである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (牛・吸収) (参照 2~4)

牛(約6~8ヶ月齢、雌及び去勢雄計42頭¹⁾)にツラスロマイシンを単回皮下投与(2.5 mg(力価)/kg 体重)し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与360時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺について、投与12、24、72、144、240及び360時間後に各6頭から組織を採取した。

血漿中の T_{max} は0.5~1.8時間、 C_{max} は0.36~1.3 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は58~99時間であった。一方、肺組織中の T_{max} は24時間、 C_{max} は4.1 $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ は184時間であった。(参照 2)

¹ 無投与対照群6頭を含む。

牛(約5~6ヶ月齢、雌及び去勢雄計18頭²⁾)にツラスロマイシンを単回皮下(2.5 mg(力価)/kg体重)及び静脈内投与(2.5 mg(力価)/kg体重)し、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与144時間及び336時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与168及び360時間後に各4頭から組織を採取した。

皮下投与時の血漿中 T_{max} は0.25時間、 C_{max} は0.41 µg/mL、 $T_{1/2}$ は92時間であった。静脈内投与時の血漿中 T_{max} は投与直後、 C_{max} ³⁾は2.0 µg/mL、 $T_{1/2}$ は65時間であった。一方、肺組織中濃度は投与168時間後に皮下投与で2.4 µg/g、静脈内投与で2.2 µg/g、投与360時間後に皮下投与で1.2 µg/g、静脈内投与で0.7 µg/gであった。(参照3)

牛(約4~7週齢、雌雄計18頭⁴⁾)にツラスロマイシンを単回皮下(2.5 mg(力価)/kg体重)及び静脈内投与(2.5 mg(力価)/kg体重)し、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与168時間及び336時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与168及び336時間後に雌雄各2頭から組織を採取した。

皮下投与時の血漿中 T_{max} は0.25時間、 C_{max} は0.41 µg/mL、 $T_{1/2}$ は87時間であった。静脈内投与時の血漿中 T_{max} は投与直後、 C_{max} ⁵⁾は5.98 µg/mL、 $T_{1/2}$ は96時間であった。一方、肺組織中濃度は投与168時間後には皮下投与で1.7 µg/g、静脈内投与で1.5 µg/g、投与360時間後には皮下投与で0.9 µg/g、静脈内投与で0.8 µg/gであった。(参照4)

(2) 薬物動態試験(牛・分布) (参照5)

牛(約5~7ヶ月齢、雌及び去勢雄計26頭⁶⁾)に¹⁴C標識ツラスロマイシンを単回皮下投与(2.5 mg/kg体重)し、投与36及び48日後までの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織を採取し、総放射活性、未変化体及び残留マーカ-⁷⁾を測定した。

組織中濃度は注射部位を除き調査したいずれの時点においても肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少し、投与36日後の時点で筋肉、投与48日後の時点で脂肪が検出限界未満となった。投与48日後の肝臓及び腎臓における残留量は1.2及び0.25 µg eq/gであった。投与0.5から48日後までの間に摘出した組織中の未変化体と総残留物の比率の平均は肝臓が0.40、腎臓が0.62、投与部位が0.77、筋肉が0.71、残留マーカ-と総残留物の比率は肝臓が0.61、腎臓が0.78、脂肪が0.46、筋肉が0.79であった。注射部位については投与直後(投与0.5日後)の時点では最も高い残留が認められたが、投与5日以降は肝臓より低くなり、その後経時的に減少した。

(3) 薬物動態試験(牛・代謝物) (参照6)

薬物動態試験(牛・分布)で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定を

²⁾ 無投与対照群2頭を含む。

³⁾ C_0

⁴⁾ 無投与対照群2頭を含む。

⁵⁾ C_0

⁶⁾ 無投与対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む。

⁷⁾ 組織の酸消化によってツラスロマイシン及びその主な代謝物から生じる共通のフラグメントを残留マーカ-としている。

実施した。いずれの試料においても主要な残留放射活性は未変化体によるものであり、筋肉、肝臓で約 66 %、腎臓で約 77 %、脂肪では約 36 % を占めた。主要代謝物はツラスロマイシンの脱クラディオース環体であったが、その含有量は最大で糞中の約 8.76 % であった。胆汁中で認められたツラスロマイシンの脱プロピル体 (約 16.3 %) を除き、その他の代謝物の割合はいずれも低かった。

(4) 薬物動態試験 (牛・排泄) (参照 7)

牛 (約 5~7 ヶ月齢、雌及び去勢雄計 10 頭⁸) に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 1~4、14、24、35 及び 47 日⁹に尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。

排泄物中の総放射活性はいずれも投与 24 時間以内にピークとなった。また、投与 5 日以内に尿から投与量の約 24.1 %、糞から約 23.7 %、合計約 47.8 % が排泄され、投与後 35 日では尿と糞を併せて約 62.8 %、投与後 47 日では約 68.7 % が排泄された。

(5) 薬物動態試験 (豚・吸収) (参照 8~10)

豚 (約 2~3 ヶ月齢、雌雄各 21 頭¹⁰) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重) し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与 360 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、投与 12、24、72、144、240 及び 360 時間後に雌雄各 3 頭から組織を採取した。血漿及び肺試料は LC-MS/MS により分析した。

血漿中 T_{max} は 0.5 時間¹¹、 C_{max} は 0.58 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 91 時間¹²であった。一方、肺組織中の T_{max} は 24 時間、 C_{max} は 3.47 $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ は 142 時間であった。(参照 8)

豚 (約 2~3 ヶ月齢、雌雄各 11 頭¹³) にツラスロマイシンを単回筋肉内 (2.5 mg(力価)/kg 体重) 及び静脈内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重) し、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与 168 時間後及び 360 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与 168 時間後に雌雄各 2 頭、360 時間後に雌雄各 3 頭から組織を採取した。血漿及び肺試料は LC-MS/MS により分析した。

筋肉内投与時の血漿中 T_{max} は 0.25 時間、 C_{max} は 0.616 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ (試料採取期間が 360 時間の群) は 75.6 時間であった。静脈内投与時の血漿中 T_{max} は投与直後、 C_{max} ¹⁴ は 9.68 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ (試料採取期間が 360 時間の群) は 67.5 時間であった。一方、肺組織中の濃度は投与 168 時間後に筋肉内投与で 1.38 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 1.44 $\mu\text{g/g}$ 、投与 360 時間後に筋肉内投与で 0.78 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 0.77 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 9)

⁸ 無投与対照群雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

⁹ 投与群は 35 日までは 8 頭、47 日は 4 頭について、対照群は雌雄各 1 頭の 2 頭について採取。

¹⁰ 無投与対照群 3 頭を含む。

¹¹ 2 つの外れ値 (投与 4 時間後及び投与 12 時間後) を除外して算定。

¹² 試料採取期間が最も長い投与群から算定。

¹³ 無投与対照群各 1 頭を含む。

¹⁴ C_0

豚(交雑種、体重 36.0 kg、計 14 頭: 投与群各 6 頭、対照群 2 頭) にツラスロマイシンを単回強制経口 (2.5 mg/kg 体重) 及び筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与 168 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、168 時間後に組織を採取した。

筋肉内投与時の血漿中 T_{max} は 0.917 時間、 C_{max} は 0.711 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 61.5 時間、AUC は 14.0 $\mu\text{g/h/mL}$ であった。経口投与時の各パラメータは暴露量が低く、変動も大きいいため測定できなかつたとされているが、測定した血漿試料中濃度の比較からは経口吸収率は 10 %以下と推定された。一方、肺組織中濃度は投与 168 時間後に筋肉内投与で 1.58 $\mu\text{g/g}$ であり、経口投与では 3 例 (3/6) から検出され 0.13 $\mu\text{g/g}$ ¹⁵ であった。(参照 10)

豚(交雑種、体重 36.0 kg、計 6 頭: 投与群 4 頭、対照群 2 頭) に、ツラスロマイシンを単回強制経口投与 (2.5 mg/kg 体重) し、最長投与 336 時間後までの尿及び糞を採取した。また、投与 336 時間後には最も高濃度の残留が想定されている肺について組織を採取した。

尿中の排泄は投与後 24 時間までの分画が最も高く平均濃度は 0.45 $\mu\text{g/mL}$ であり、糞中の排泄は投与 24~48 時間までの分画が最も高く平均濃度は 68.7 $\mu\text{g/g}$ であった。尿及び糞中からの未変化体回収率は約 30~50 %であった。肺組織中の濃度は投与 336 時間後では 2 例 (2/4) から検出され、0.09 $\mu\text{g/g}$ ¹⁶ であった。(参照 10)

(6) 薬物動態試験(豚・分布) (参照 11)

豚(約 2~3 ヶ月齢、雌及び去勢雄計 18 頭¹⁷) に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、最長投与 36 日後までの筋肉、皮膚/脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織を採取し、総放射活性、未変化体及び残留マーカ¹⁸を測定した。

組織中濃度は注射部位を除き調査したいずれの時点においても腎臓で最も高く、次いで肝臓、皮膚/脂肪、筋肉の順であったが、いずれの場合も経時的に減少した。皮膚/脂肪及び筋肉については投与 36 日後の時点で検出限界未満となったが、腎臓及び肝臓ではそれぞれ未変化体が 0.255 及び 0.210 $\mu\text{g/g}$ 残留していた(表 1)。

¹⁵ 3 頭の定量下限値以下の値を 0 として計算。

¹⁶ 2 頭の定量下限値以下の値を 0 として計算。

¹⁷ 無投与対照群 2 頭を含む。

¹⁸ 組織の酸消化によってツラスロマイシン及びその主な代謝物から生じる共通のフラグメントを残留マーカ¹⁸としている。

表 1 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均各組織中濃度 n=4 (µg/g±標準偏差)

| 組織 | 残留物 | 投与後時間 (日) | | | |
|-------|----------|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| | | 4 | 12 | 24 | 36 |
| 肝臓 | 未変化体 | 2.47±0.32 | 1.18±0.23 | 0.583±0.104 | 0.210±0.064 |
| | 残留マーカー*1 | 2.54±0.25 | 1.32±0.24 | 0.538±0.069 | 0.192±0.060 |
| | 総放射活性*1 | 2.85±0.42 | 1.39±0.23 | 0.565±0.101 | 0.196±0.056 |
| 腎臓 | 未変化体 | 6.80±0.65 | 2.6±0.99 | 0.84±0.18 | 0.255±0.078 |
| | 残留マーカー*1 | 5.34±0.64 | 2.03±0.70 | 0.698±0.134 | 0.220±0.068 |
| | 総放射活性*1 | 6.61±0.55 | 2.50±0.84 | 0.793±0.160 | 0.266±0.077 |
| 筋肉 | 未変化体 | 0.620±0.054 | 0.135±0.027 | 0.0464±0.0120 | 0.0176±0.0048 |
| | 残留マーカー*1 | 0.557±0.037 | 0.115±0.293 | 0.0436±0.0121 | 0.0116±0.0044 |
| | 総放射活性*1 | 0.613±0.039 | 0.124±0.026 | 0.058±0.006 | <LLOQ |
| 注射部位 | 未変化体 | 4.86±0.52 | 2.40±0.74 | 1.44±0.21 | 0.814±0.425 |
| | 残留マーカー*1 | 4.14±0.58 | 2.14±0.64 | 1.30±0.18 | 0.680±0.370 |
| | 総放射活性*1 | 4.73±0.69 | 2.44±0.61 | 1.40±0.31 | 0.76±0.41 |
| 皮膚/脂肪 | 未変化体 | 0.0991±0.0318 | 0.0282±0.0168 | 0.0121±0.0048 | 0.0206±0.0240 |
| | 残留マーカー*1 | 0.182±0.041 | 0.0437±0.0249 | 0.0125±0.0074 | 0.0042*2±0.0020 |
| | 総放射活性*1 | 0.478±0.058 | 0.178±0.041 | 0.100±0.000*3 | <LLOQ |

残留マーカー：2N HClによる組織の酸消化により生成される共通フラグメント

LLOQ：定量下限値 (12 cpm)

*1：濃度はツラスロマイシン当量

*2：検出限界下限値未満の1例は除外して平均値を算定

*3：定量限界下限値未満の2例は除外して平均値を算定

肝臓及び腎臓において残留マーカーと未変化体の消失は平行する消失曲線を示した。各組織における主要残留物は未変化体であった。未変化体と総残留物の比率は、肝臓 0.96、腎臓 1.02、筋肉 0.96、皮膚/脂肪 0.18、残留マーカーと総残留物の比率は肝臓 0.94、腎臓 0.83、筋肉 0.86、皮膚/脂肪 0.28 であった。

(7) 薬物動態試験 (豚・代謝物) (参照 12)

薬物動態試験 (豚・分布) で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物を同定した。いずれの試料においても主要な残留放射活性は未変化体によるものであり、60～95%を占めた。その他の代謝物の割合はいずれも低かった。

皮膚/脂肪では、デソサミン N-オキシドと同定された代謝物が、残留放射活性の 19.7%を占めたが、皮膚/脂肪における残留放射量は試験期間の全時点で他のいずれの組織よりはるかに低かった。皮膚/脂肪以外のすべての組織で総放射活性の 6.2%を超える代謝物はなかった。

(8) 薬物動態試験 (豚・排泄) (参照 13)

豚 (約 3 ヶ月齢、雌及び去勢雄、計 18 頭¹⁹) に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 1~5 及び 12、23、35 日²⁰の尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。排泄物中の放射活性は尿中で投与 24 時間以内、糞中で投与 3 日以内にピークを示した。また、投与 5 日以内に尿から投与量の約 27.5 %、糞から約 43.5 %、合計で約 71.0 %が排泄され、投与 35 日までに尿と糞を併せ約 95.8 %以上が排泄された。

各薬物動態試験の結果を表 2~4 にまとめた。

表 2 牛及び豚のツラスロマイシン投与における血漿中薬物動態パラメータ

| 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg(力価)/kg 体重) | T _{max} (h) | C _{max} (µg/mL) | T _{1/2} (h) |
|-----|------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| 牛 | 皮下 | 2.5 | 0.5~1.8 | 0.36~1.3 | 58~99 |
| | | | 0.25 | 0.41 | 92 |
| | | | 0.25 | 0.41 | 87 |
| | 静脈内 | | 投与直後 | 2.0 | 65 |
| | 投与直後 | | 5.98 | 96 | |
| 豚 | 経口 | 測定不可。吸収率は 10 %以下と推定 | | | |
| | 筋肉内 | 0.5 | 0.58 | 91 | |
| | | 0.25 | 0.616 | 75.6 | |
| | | 0.917 | 0.711 | 61.5 | |
| | 静脈内 | 投与直後 | 9.68 | 67.5 | |

表 3 牛及び豚のツラスロマイシン投与における肺組織中濃度 (µg(力価)/g)

| 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg(力価)/kg 体重) | 投与後時間 (h) | |
|-----|------|-----------------------|-----------|-----|
| | | | | |
| 牛 | 皮下 | 2.5 | 168 | 360 |
| | | | 2.4 | 1.2 |
| | | | 1.7 | 0.9 |
| | 静脈内 | | 2.2 | 0.7 |
| | 1.5 | | 0.8 | |
| 豚 | 経口 | 0.13* | | |
| | 筋肉内 | 1.58 | | |
| | | 1.38 | 0.78 | |
| 静脈内 | 1.44 | 0.77 | | |

* : 3/6 例から検出された

¹⁹ 無投与対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

²⁰ 投与群は 23 日までは 8 頭、35 日は 4 頭について、対照群は雌雄各 1 頭の 2 頭について採取。

表 4 牛及び豚の¹⁴C 標識ツラスロマイシン投与における放射活性排泄率 (%)

| 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg 体重) | 試料 | 投与後時間 (日) | | |
|-----|------|-------------------|----|-----------|------|------|
| | | | | 5 | 35 | 47 |
| 牛 | 皮下 | 2.5 | 尿 | 24.1 | 62.8 | 68.7 |
| | | | 糞 | 23.7 | | |
| 豚 | 筋肉内 | | 尿 | 27.5 | 95.8 | |
| | | | 糞 | 43.5 | | |

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚①) (参照 14)

豚 (LWD 系、3~4 ヶ月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群、去勢雄及び雌各 1 頭/対照群) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群: 無投与) し、経時的 (投与 2、5、10、15 及び 20 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表 5 に示した。

表 5 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=4 (µg/g)

| 組織 | 投与後時間 (日) | | | | | |
|-----------------|-----------|-------|-------|-------|------|------|
| | 対照 (n=1) | 2 | 5 | 10 | 15 | 20 |
| 筋肉 | <0.03 | 1.14 | 0.70 | 0.27 | 0.16 | 0.09 |
| 脂肪 | <0.03 | 0.54 | 0.37 | 0.24 | 0.15 | 0.07 |
| 肝臓 | <0.03 | 2.21 | 2.39 | 1.95 | 1.15 | 0.91 |
| 腎臓 | <0.03 | 8.64 | 3.78 | 3.27 | 2.10 | 1.31 |
| 小腸 | <0.03 | 0.81 | 0.67 | 0.55 | 0.36 | 0.27 |
| 注射部位筋肉*1 | <0.03 | 31.25 | 13.74 | 10.40 | 6.63 | 5.38 |
| 注射部位周辺筋肉*2 | <0.03 | 5.41 | 1.74 | 1.35 | 0.95 | 0.36 |
| 注射部位 500 g 相当*3 | <0.03 | 8.91 | 4.46 | 2.76 | 1.89 | 1.63 |

定量限界: 0.03 µg/g

*1: 注射針刺入位置を中心に 100~104 g 採取。

*2: 注射部位筋肉採取後の周辺筋肉を 400~404 g 採取。

*3: 注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋肉をミンチにし、均一化した後に 1:4 の比率で混合して調製

投与 2 日後では、最も高い残留濃度は注射部位筋肉 (31.25 µg/g) で認められ、次いで注射部位 500 g 相当 (8.91 µg/g)、腎臓 (8.64 µg/g)、注射部位周辺筋肉 (5.41 µg/g) 及び肝臓 (2.21 µg/g) であった。各組織中残留は、時間の経過に伴い減少し、投与 20 日後には全て投与 2 日後の 50 % 以下にまで減少した。筋肉、脂肪及び小腸における濃度は、投与 5 日後には 0.7 µg/g 以下であった。

(2) 残留試験 (豚②) (参照 15)

豚 (3~4 ヶ月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点/投与群) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群：無投与) し、経時的 (投与 5、12、18、25 及び 36 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表 6 に示した。

表 6 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 \bar{x} =6 ($\mu\text{g/g}$ ±標準偏差)

| 組織 | 投与後時間 (日) | | | | | |
|--------|-----------|-----------|-------------|-----------|-------------|-------------|
| | 対照 | 5 | 12 | 18 | 25 | 36 |
| 肝臓 | <LLOQ | 1.7±0.3 | 0.96±0.13 | 0.73±0.17 | 0.28±0.04 | 0.15±0.04 |
| 注射部位*1 | <LLOQ | 2.3±0.3 | 1.5±0.6 | 1.1±0.3 | 0.5±0.4 | 0.6±0.2 |
| 腎臓 | <LLOQ | 2.9±0.5 | 1.2±0.2 | 0.8±0.3 | 0.31±0.07 | 0.17±0.06 |
| 筋肉 | <LLOQ*2 | 0.44±0.15 | 0.095±0.015 | 0.07±0.04 | 0.035±0.019 | 0.018±0.007 |
| 皮膚/脂肪 | <LLOQ*2 | 0.23±0.06 | 0.11±0.05 | 0.06±0.03 | 0.02±0.009 | 0.015±0.008 |

LLOQ：定量下限値 (組織分取検体の量と処理した抽出物分取検体の量に依存した。)

*1：筋膜と下層の筋肉を含め約 500 g を採取。

*2：一部の試料は実測値で定量可能な低い値を示したが、試料処理の時点でのコンタミネーションの可能性が考えられた。

投与 5 日後では、最も高い残留濃度は腎臓 (2.9 $\mu\text{g/g}$) で認められ、次いで注射部位 (2.3 $\mu\text{g/g}$) 及び肝臓 (1.7 $\mu\text{g/g}$) で認められた。各組織中残留は時間の経過に伴い減少し、投与 5 日後に高濃度に認められた腎臓、注射部位及び肝臓では、投与 36 日後には約 30 %以下にまで減少した。筋肉及び皮膚/脂肪における濃度は、投与 5 日後には 0.5 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。注射部位を含む全ての組織において、投与 36 日後には ppb レベルにまで減少した。

3. 急性毒性試験 (参照 16、17)

ラット (SD 系、雌雄各 3 匹/群) を用いた急性毒性試験において、ツラスロマイシン A の経口投与では 2,000 mg(力価)/kg 体重までの単回投与で死亡は認められなかった。ツラスロマイシンの静脈内投与では 10 mg(力価)/kg 体重²¹の単回投与では死亡は認められなかったが、30 mg(力価)/kg 体重²¹では全例が死亡した。(参照 16)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群²²) を用いた急性毒性試験において、ツラスロマイシンの経口投与では 1,000 mg(力価)/kg 体重²³まで、静脈内投与では 30 mg(力価)/kg 体重²³までの単回投与で死亡は認められなかった。(参照 17)

²¹ ツラスロマイシン A としての用量。

²² 30 mg/kg 体重の静脈投与については 1 頭。

²³ ツラスロマイシン A としての用量。

4. 亜急性毒性試験

(1) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 18)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (10、50 及び 200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴) による 1ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

一般状態、体重及び摂餌量では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴群で単球及び好酸球の増加が認められた。

血液生化学的検査では、200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴群の雄で AST 及び ALT の高値が認められた。

臓器重量では、200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴群の雄で肝臓比重量の低値が認められた。

尿検査、眼検査、剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は 50 mg(力価)/kg 体重/日²⁴と考えられた。

(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 19)

ラット (SD 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5、15 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日) による 3ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態、体重、摂餌量及び血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、15 mg(力価)/kg 体重/日群の雄で AST 及び ALT の高値、100 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄で AST 及び ALT、雌でコハク酸脱水素酵素 (SDH) の高値、雄で総タンパク質、アルブミン及びグロブリンの低値が認められた。

尿検査、眼検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められなかった。100 mg(力価)/kg 体重/日群について 8 種類の肝チトクロム P450 系酵素の活性が測定されたが、いずれも対照群と差は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

また、本試験の衛星群²⁵を用いて、肺組織中のツラスロマイシン濃度を測定した。肺組織中のツラスロマイシン濃度は高投与量でより高値が認められた。経時的には投与開始 30 日後までの増加率が高く、その後試験終了時までの増加は緩やかであった。

(3) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 20)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5、

²⁴ ツラスロマイシン A としての用量。

²⁵ 予備的に本試験群と並行して同様に被験物質投与された群。