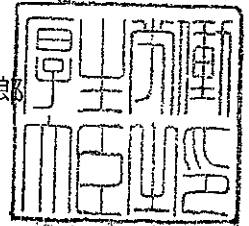


厚生労働省発食安第0207002号  
平成 1 8 年 2 月 7 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

畜水産食品中に残留する次の動物用医薬品の基準設定について

ツラスロマイシン



平成18年9月12日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 井上 達

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成18年2月7日付け厚生労働省発食安第0207002号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくツラスロマイシンに係る食品規格（畜水産食品等に係る動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別 添)

## ツラスロマイシン

### 1. 概要

(1) 品目名：ツラスロマイシン (Tulathromycin)

(2) 用途：牛及び豚における細菌性肺炎の治療

ツラスロマイシンは半合成マクロライド系抗生物質であり、2つの異性体 (CP-472,295 及び CP-547,272) の平衡混合物である。これらは平衡時溶液中において9 : 1の比で存在している。牛及び豚における細菌性肺炎の病原菌である *Pasteurella* 属 (*P. haemolytica*, *P. multocida*)、*Haemophilus soumnuis*、*Actinobacillus pleuropneumoniae* 及び *Mycoplasma hyopneumoniae* 等に有効である。米国やEU等において牛及び豚における細菌性肺炎の治療の目的として、牛に 2.5 mg/kg 単回皮下投与、豚に 2.5 mg/kg 単回筋肉内投与で使用されている。

今般の残留基準設定については、「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針」(平成16年2月5日付け厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知)に基づき、残留基準設定について要請がなされたものである。なお、我が国において、ツラスロマイシンは薬事法等において認められておらず、食用動物に使用されていない。

(3) 化学名：

CP-472,295

和名：(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-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]- $\alpha$ -*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)- $\beta$ -*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

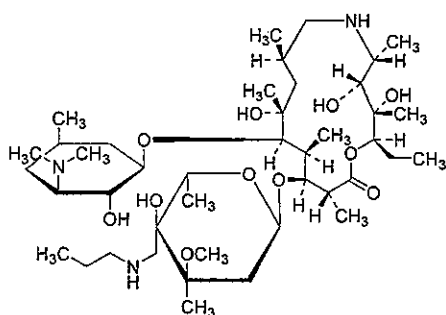
英名：(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13- [(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- $\alpha$ -*L*-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -*D*-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one

CP-547,272

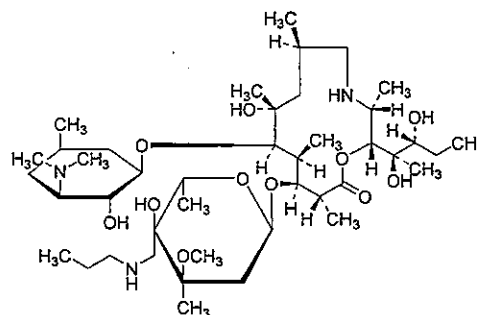
和名：(2*R*,3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*S*,11*S*,12*R*)-11-[(2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル-3-*O*-メチル-4-*C*-[(プロピルアミノ)メチル]- $\alpha$ -*L*-*ribo*-ヘキソピラノシル)オキシ]-2-[(1*R*,2*R*)-1,2-ジヒドロキシ-1-メチルブチル]-8-ヒドロキシ-3,6,8,10,12,-ペンタメチル-9-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- $\beta$ -*D*-*xylo*-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-13-オン

英名：(2*R*,3*R*,6*R*,8*R*,9*R*,10*S*,11*S*,12*R*)-11-(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino)methyl]- $\alpha$ -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[[1*R*,2*R*]-1,2-dihydroxy-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethyl amino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one

(4) 構造式及び物性



CP-472,295



CP-547,272

分子式：C<sub>41</sub>H<sub>79</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>

分子量：806.08

常温における性状：白色の結晶性粉末

融点：190~192°C

溶解度：>380 mg/mL (pH<8.3)、330 mg/mL (pH 8.6)

蒸気圧：nonvolatile

(5) 適用方法及び用量

ツラスロマイシンを主成分とする製剤は、米国、EU等4カ国で承認されている（平成18年2月現在）。適用方法及び用量については、米国及びEUでは、ツラスロマイシンの2.5 mg/kg（体重）を単回皮下投与、豚にはツラスロマイシンの2.5 mg/kg（体重）単回筋肉内投与である。休薬期間は、米国において牛：18日、豚：5日であり、EUにおいては牛：49日、豚：33日である。

2. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物：ツラスロマイシン

② 分析法の概要

牛においてはHPLC/MS法、豚においてはHPLC/MS/MS法が、筋肉、脂肪又は皮膚/脂肪、腎臓、肝臓及び肺組織において検証されている。

(2) 組織における残留

- ① ウシにツラスロマイシン 2.5 mg/kg を単回皮下投与した。投与後 5、12、18、25、36、48 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるツラスロマイシン濃度並びに投与後 0.5、1、3、6、10、15 日後の肺組織におけるツラスロマイシン濃度を以下に示す。

牛にツラスロマイシン 2.5 mg/kg を単回皮下投与した時の食用組織中のツラスロマイシン濃度

試験日 (投与後日数)	筋肉 (ppm)	脂肪 (ppm)	肝臓 (ppm)	腎臓 (ppm)	肺 (ppm)
0.5	—	—	—	—	3.3±0.7
1	—	—	—	—	4.1±0.5
3	—	—	—	—	3.6±0.4
5	0.68±0.07	0.21±0.08	5.7±1	5.2±0.7	—
6	—	—	—	—	3.1±0.6
10	—	—	—	—	2.0±0.4
12	0.19±0.05	0.09±0.04	3.8±1	2.9±0.5	—
15	—	—	—	—	1.2±0.3
18	0.111±0.019	0.05±0.04	3.1±0.5	1.5±0.4	—
25	0.05±0.03	0.026±0.011	2.1±0.9	0.8±0.3	—
36	0.023±0.01	0.012±0.002	1.1±0.5	0.4±0.2	—
48	n.e.	n.e.	0.51±0.13	0.23±0.1	—

数値は、平均値 ± 標準偏差を示す。n.e. : 算出せず

LOD は筋肉 : 0.011 ppm、脂肪 : 0.0026 ppm、肝臓 : 0.0091 ppm、腎臓 : 0.0038 ppm 及び肺 : 0.0007 ppm である。

- ② ブタにツラスロマイシンの 2.5 mg/kg を単回筋肉内投与した。投与後 4、12、24、36 日後の筋肉、肝臓及び腎臓におけるツラスロマイシン濃度、投与後 4、12、36 日後の皮膚/脂肪におけるツラスロマイシン濃度並びに投与後 0.5、1、3、6、10、15 日後の肺組織におけるツラスロマイシン濃度を以下に示す。

豚にツラスロマイシン 2.5 mg/kg を単回皮下投与した時の食用組織中のツラスロマイシン濃度

試験日 (投与後日数)	筋肉 (ppm)	皮膚/脂肪 (ppm)	肝臓 (ppm)	腎臓 (ppm)	肺 (ppm)
0.5	—	—	—	—	2.84±0.127
1	—	—	—	—	3.47±0.48
3	—	—	—	—	2.69±0.519
4	0.620±0.054	0.0991±0.032	2.47±0.32	6.80±0.65	—
6	—	—	—	—	1.7±0.445
10	—	—	—	—	1.24±0.361
12	0.135±0.027	0.0282±0.017	1.18±0.23	2.6±0.99	—
15	—	—	—	—	0.651±0.168
24	0.046±0.012	0.0121±0.0048	0.583±0.104	0.84±0.18	—
36	0.018±0.005	0.0206±0.024	0.210±0.064	0.255±0.078	—

数値は、平均値 ± 標準偏差を示す。

LOD は筋肉 : 0.0014 ppm、脂肪 : 0.0025 ppm、肝臓 : 0.0043 ppm、腎臓 : 0.0273 ppm 及び肺 : 0.0007 ppm である。

### (3) まとめ

諸外国における、適用方法、用量及び休薬期間における残留量を整理すると次のとおりである。

各国の休薬期間における食用組織中のツラスロマイシン濃度

	各国の休薬期間 (投与後日数)		筋肉 (ppm)	脂肪 (ppm)	肝臓 (ppm)	腎臓 (ppm)	肺 (ppm)
牛	米 国	18	0.111±0.019	0.05±0.04	3.1±0.5	1.5±0.4	1.2±0.3(*1)
	E U	49(*2)	n.e.	n.e.	0.51±0.13	0.23±0.1	—
豚	米 国	5(*3)	0.620±0.05	0.099±0.032	2.47±0.32	6.80±0.65	2.69±0.51(*4)
	E U	33(*5)	0.018±0.01	0.021±0.024	0.21±0.06	0.26±0.08	—

数値は、平均値 ± 標準偏差を示す。n.e.：—算出せず

\*1：投与後日数15日目の試験結果

\*2：投与後日数48日目の試験結果

\*3：投与後日数4日目の試験結果

\*4：投与後日数3日目の試験結果

\*5：投与後日数36日目の試験結果

### 3. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年8月1日付け厚生労働省発食安第0801009号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたツラスロマイシンに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価結果（案）を公表している。

ツラスロマイシンについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与に関連した毒性影響が認められたと考えられる指標は、慢性毒性についてのNOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。この知見からADIを設定する場合、種差10、個体差10の安全係数100を考慮し、0.05 mg/kg 体重/日となる。一方、ラットの2世代繁殖試験及び催奇形性試験において、それぞれ肝臓重量及び胎児体重に影響が認められたことから、いずれの試験でもLOAEL 15mg/kg 体重/日が得られている。これらの知見からADIを設定する場合は、種差10、個体差10の安全係数100に加え、さらに追加の安全係数10を考慮し、0.015mg/kg 体重/日と設定される。最も長期の慢性毒性試験でNOAELが得られているが、これとは質的に異なる生殖発生毒性試験で毒性影響が認められ、こちらがより感度の高い指標となることから、毒性学的影響から導かれるADIは0.015mg/kg 体重/日を採用するのが適当と判断された。

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、定量的な評価は困難であるが、毒性学的影響から導かれるADIと比較して十分安全域にあると考えられた。

以上より、ツラスロマイシンのADIとして次の値を採用することが適当と考えられた。

ツラスロマイシン 0.015 mg/kg 体重/日

#### 4. 諸外国における使用状況

ツラスロマイシンは、米国、EU及びスイスにおいて牛及び豚に使用が認められており、以下のとおり残留基準が設定されている。また、オーストラリア農薬・動物薬当局に対して、2005年3月にMRL設定の申請がなされており、現在検討中である。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において、ツラスロマイシンの評価は行われていない。

諸外国等における残留基準設定状況

単位(ppm)

部位 (対象動物)	米国 (*2)	EU	スイス	残留基準 (平成18年5月29日施行)
筋肉 (牛)			0.1	0.1
脂肪 (牛)		0.1		0.1
肝臓 (牛)	7.7	3	3	4
腎臓 (牛)		3	3	3
食用部分 (牛)(*1)				3
筋肉 (豚)				0.1
脂肪 (豚)		0.1	0.1	0.1
肝臓 (豚)		3	3	3
腎臓 (豚)	21	3	3	9
食用部分 (豚)				3

\*1: 食用部分とは、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を除く食用に供される部分をいう。

\*2: 米国は、マーカ-残留物である CP-60,300 として基準を設定しているため、補正係数=1.4 (ツラスロマイシンとマーカ-残留物の分子量比) を用いてツラスロマイシンとして示した。

#### 5. 残留基準値

(1) 残留の規制対象: ツラスロマイシン

(2) 残留基準値 (案)

米国、EU等の基準値の設定条件及び残留試験成績結果を鑑み、以下のとおり残留基準値案を設定する。

部位 (対象動物)	基準値案 (ppm)
筋肉 (牛)	0.3
脂肪 (牛)	0.2
肝臓 (牛)	5
腎臓 (牛)	3



食用部分 (牛) (*)	3
筋肉 (豚)	2
脂肪 (豚)	0.3
肝臓 (豚)	4
腎臓 (豚)	9
食用部分 (豚) (*)	5

\*：食用部分は、臓器（肺）の残留試験結果を参考とした。

### (3) ADI比

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	10.31
小児（1～6歳）	22.60
妊婦	10.70

（試算の詳細）国民平均の摂取量の試算例

食品	基準値(案) (ppm) (A)	当該食品の摂取量 (g/人/日) (B)	ツラスロマイシン 推定摂取量(μg) (A)×(B)
筋肉 (牛)	0.3	19.71	5.91 (*)
脂肪 (牛)	0.2		
肝臓 (牛)	5	0.12	0.60
腎臓 (牛)	3	0.04	0.12
食用部分 (牛)	3	0.42	1.26
筋肉 (豚)	2	35.83	71.66 (*)
脂肪 (豚)	0.3		
肝臓 (豚)	4	0.17	0.68
腎臓 (豚)	9	0.04	0.36
食用部分 (豚)	5	0.36	1.80
計 (μg)			82.39
ADI 比 (%)			10.31

\*：筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

(4) 本剤については、食品、添加物の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）一般規則7に残留基準が定められているが、今般、我が国における科学的評価に基づき残留基準を設定するため、一般規則7より削除し、一般規則6に新たに残留基準を定めるものとする。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年 8月 1日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成18年 1月18日 ・食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
- 平成18年 2月 7日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成18年 2月17日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議
- 平成18年 3月 9日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果通知

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
- 井上 松久 北里大学医学部微生物学教室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 小沢 理恵子 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所化学部長
- 志賀 正和 社団法人農林水産先端技術産業振興センター研究開発部長
- 下田 実 東京農工大学農学部獣医学科助教授
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
- 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○：部会長)

「食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部改正（畜水産食品中の動物用医薬品（ツラスロマシン）の残留基準設定）」についての意見・情報の募集結果について

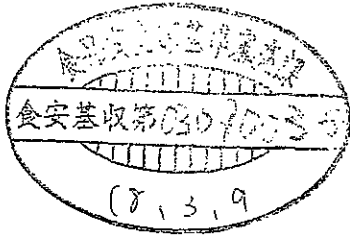
平成18年9月  
厚生労働省医薬食品局  
食品安全部基準審査課

「食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部改正（畜水産食品中の動物用医薬品（ツラスロマイシン）の残留基準設定）」について、平成18年7月13日から8月14日まで、インターネットのホームページを通じて御意見を募集したところです。

その結果、当該案に対する御意見は寄せられませんでした。

今後、本案については、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の答申を得て、告示の改正を行う予定です。

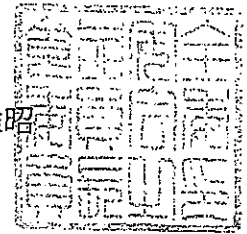




府食第182号  
平成18年 3月 9日

厚生労働大臣  
川崎 二郎 殿

食品安全委員会  
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年8月1日付け厚生労働省発食安第0801009号をもって貴省から当委員会に対して求められたツラスロマイシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。  
なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

ツラスロマイシンの1日摂取許容量を0.015mg/kg体重/日と設定する。

(別添)

## 動物用医薬品評価書

ツラスロマイシンの食品健康影響評価について

2006年3月

食品安全委員会

## 目次

	頁
<目次>	1
<審議の経緯>	
<食品安全委員会委員名簿>	
<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>	2
<ツラスロマイシンの食品健康影響評価について>	
1. 薬剤の概要	3
2. 毒性試験の概要	
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	
(1) 吸収・排泄	4
(2) 代謝	5
2-2. 毒性試験	
(1) 急性毒性試験	6
(2) 亜急性毒性試験	7
(3) 慢性毒性試験	8
(4) 発がん性試験	9
(5) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	9
(6) 遺伝毒性試験	10
(7) その他特殊試験	11
(8) 微生物学的影響に関する特殊試験	12
(9) ヒトにおける知見について	14
3. 食品健康影響評価について	14
4. 参考文献	19

〈審議の経緯〉

平成17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
平成17年8月4日	第106回食品安全委員会（要望事項説明）
平成17年9月26日	第35回動物用医薬品専門調査会
平成17年10月19日	第38回動物用医薬品専門調査会
平成17年11月9日	第40回動物用医薬品専門調査会
平成17年12月16日	第42回動物用医薬品専門調査会
平成17年12月22日	
— 平成18年1月18日	国民からの意見情報の募集
平成18年2月24日	第47回動物用医薬品専門調査会
平成18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
平成18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

〈食品安全委員会委員〉

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

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

H17. 10. 1から

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

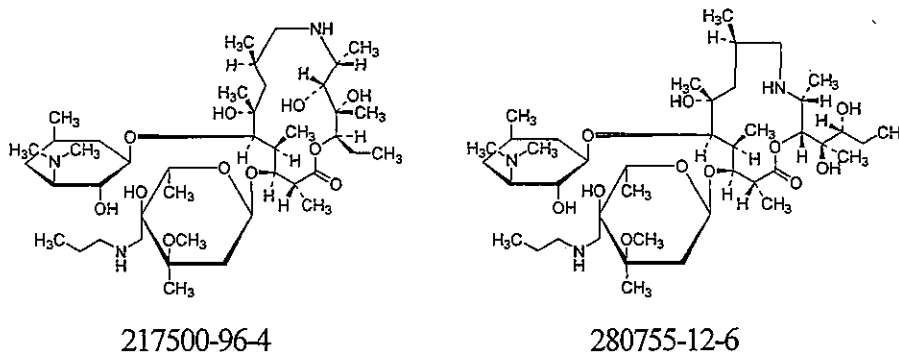


## ツラスロマイシンの食品健康影響評価について

### 1. 薬剤の概要

#### (1) 物質名<sup>(1)</sup>

ツラスロマイシン(Tulathromycin)



分子式 :  $C_{41}H_{79}N_3O_{12}$

分子量 : 806.08

常温における性状 : 白色の結晶性粉末

融点 : 190~192°C

溶解度 : >380 mg/mL (pH<8.3)、330 mg/mL (pH 8.6)

蒸気圧 : nonvolatile

#### (2) 効能・効果<sup>(1)</sup>

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(Cas. No. 217500-96-4 および 280755-12-6)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たんぱく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。

ウシあるいはブタ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、動物用医薬品としては、これらの肺炎の治療薬として用いられている。

#### (3) その他<sup>(1)</sup>

本剤は、国内における承認はないが、米国、EU等でウシ、ブタの細菌性肺炎の治療を目的として使用されている。米国、EUにおける用法・用量は、ツラスロマイシンとして2.5 mg/kgの用量をウシには皮下、ブタには筋肉内への単回投与である。休薬期間は米国ではウシ: 18日、ブタ: 5日、EUではウシ: 49日、ブタ: 33日である。なお、FDA(2005年)、EMEA(2003年)においてすでに評価されており、それぞれ15、10.97 µg/kg 体重/日のADIが設定されている。

## 2. 毒性試験の概要

### 2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

#### (1) 吸収・排泄

##### 【ウシにおける投与試験】

ウシ(約 6-8 カ月齢雌及び去勢雄計 42 頭<sup>a</sup>)にツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回皮下投与し、最長 360 時間後までの血漿、及び最も高濃度の残留が想定されている肺について、12、24、72、144、240、360 時間後に各 6 頭から組織が採取され薬物動態が検討されている。血漿中の  $T_{max}$  は 0.5-1.8 時間、 $C_{max}$  は 0.36-1.3 $\mu$ 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 $\mu$ g/g、 $T_{1/2}$  は 184 時間であった。<sup>(2)</sup>

ウシ(約 5-6 カ月齢雌及び去勢雄計 18 頭<sup>b</sup>)にツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回皮下あるいは静脈内投与し、最長 144 時間あるいは 336 時間後までの血漿、及び最も高濃度の残留が想定されている肺について 168、360 時間後に各 4 頭から組織が採取され薬物動態が検討されている。皮下投与時の血漿中の  $T_{max}$  は 0.25 時間、 $C_{max}$  は 0.41 $\mu$ g/mL、 $T_{1/2}$  は 92 時間であった。静脈投与時の血漿中の  $T_{max}$  は投与直後、 $C_{max}$ <sup>c</sup> は 2.0 $\mu$ g/mL、 $T_{1/2}$  は 65 時間であった。一方、肺組織中の濃度は 168 時間後に皮下投与で 2.4 $\mu$ g/g、静脈内投与で 2.2 $\mu$ g/g、360 時間後に皮下投与で 1.2 $\mu$ g/g、静脈内投与で 0.7 $\mu$ g/g であった。<sup>(3)</sup>

ウシ(約 4-7 週齢の雌雄計 18 頭<sup>d</sup>)にツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回皮下あるいは静脈内投与し、最長 168 時間あるいは 336 時間後までの血漿、及び最も高濃度の残留が想定されている肺について 168、336 時間後に雌雄各 2 頭から組織が採取され薬物動態が検討されている。皮下投与時の血漿中の  $T_{max}$  は 0.25 時間、 $C_{max}$  は 0.41 $\mu$ g/mL、 $T_{1/2}$  は 87 時間であった。静脈投与時の血漿中の  $T_{max}$  は投与直後、 $C_{max}$ <sup>e</sup> は 5.98 $\mu$ g/mL、 $T_{1/2}$  は 96 時間であった。一方、肺組織中の濃度は 168 時間後に皮下投与で 1.7 $\mu$ g/g、静脈内投与で 1.5 $\mu$ g/g、360 時間後に皮下投与で 0.9 $\mu$ g/g、静脈内投与で 0.8 $\mu$ g/g であった。<sup>(4)</sup>

ウシ(約 5-7 カ月齢の雌及び去勢雄計 10 頭<sup>f</sup>)に <sup>14</sup>C 標識ツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回皮下投与し、1-4 及び 14、24、35、47 日<sup>g</sup>に尿及び糞が採取され、総放射活性の測定が実施されている。排泄物中の総放射活性はいずれも 24 時間以内にピークとなった。また、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、35 日後では尿と糞を併せて約 62.8%、47 日後では約 68.7%が排泄された。<sup>(5)</sup>

##### 【ブタにおける投与試験】

ブタ(約 2-3 カ月齢雌雄各 21 頭<sup>h</sup>)にツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回筋肉内投与し、最長 360 時間後までの血漿、及び最も高濃度の残留が想定されている肺について、12、24、72、144、240、360 時間後に雌雄各 3 頭から組織が採取され薬物動態が検討されている。血漿中の  $T_{max}$  は 0.5 時間、 $C_{max}$  は 0.58 $\mu$ g/mL、 $T_{1/2}$  は 91 時間であった。一方、肺組織中の  $T_{max}$  は 24 時間、 $C_{max}$  は 3.47 $\mu$ g/g、 $T_{1/2}$  は 142 時間であった。<sup>(6)</sup>

<sup>a</sup> 未処理対照群 6 頭を含む

<sup>b</sup> 未処理対照群 2 頭を含む

<sup>c</sup>  $C_0$

<sup>d</sup> 未処理対照群 2 頭を含む

<sup>e</sup>  $C_0$

<sup>f</sup> 未処理対照群雌及び去勢雄各 1 頭を含む

<sup>g</sup> 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

<sup>h</sup> 未処理対照群 3 頭を含む

ブタ(約2-3カ月齢雌雄各11頭)にツラスロマイシン2.5mg/kg体重を単回筋肉内あるいは静脈内投与し、最長168時間あるいは360時間後までの血漿、及び最も高濃度の残留が想定されている肺について168時間後に雌雄各2頭、360時間後に雌雄各3頭から組織が採取され薬物動態が検討されている。筋肉内投与時の血漿中の $T_{max}$ は0.25時間、 $C_{max}$ は0.616 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は75.6時間であった。静脈投与時の血漿中の $T_{max}$ は投与直後、 $C_{max}$ は9.68 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は67.5時間であった。一方、肺組織中の濃度は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 $\mu\text{g/g}$ 、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。<sup>(7)</sup>

ブタ(雑種;体重36.0kg計14頭)を用いて、対照群2頭、ツラスロマイシン投与群には2.5mg/kgを各6頭に単回強制経口または筋肉内投与し、最長168時間までの血漿及び最も高濃度の残留が想定されている肺について組織が採取され薬物動態が検討されている。筋肉内投与時の血漿中の $T_{max}$ は0.917時間、 $C_{max}$ は711ng/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ーは暴露量が低く、変動も大きいと測定できなかったとされているが、測定された血漿試料中濃度の比較からは経口吸収率は10%以下と推定されている。一方、肺組織中の濃度は168時間後に筋肉内投与で1.58 $\mu\text{g/g}$ であった。経口投与では3頭(3/6)で検出され0.13 $\mu\text{g/g}$ <sup>k</sup>であった。<sup>(8)</sup>

ブタ(雑種;体重36.0kg計6頭)を用いて、対照群2頭、ツラスロマイシン投与群には2.5mg/kgを4頭に単回強制経口し、最長336時間までの尿及び糞を採取した。また、336時間後に最も高濃度の残留が想定されている肺について組織が採取された。尿中の排泄は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336時間後では2頭(2/4)で検出され、0.09 $\mu\text{g/g}$ <sup>l</sup>であった。<sup>(8)</sup>

ブタ(雌及び去勢雄計18頭<sup>m</sup>)に<sup>14</sup>C標識ツラスロマイシン2.5mg/kg体重を単回筋肉内投与し、1-5及び12、23、35日<sup>n</sup>の尿及び糞が採取され、総放射活性の測定が実施されている。排泄物中の放射活性は尿中で24時間以内、糞中で3日以内にピークを示した。また、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、35日までに尿と糞を併せ約95.8%以上が排泄された。<sup>(9)</sup>

## (2) 代謝

### 【ウシにおける体内分布】<sup>(10)</sup>

ウシ(約5-7カ月齢の雌及び去勢雄計26頭<sup>n</sup>)に<sup>14</sup>C標識ツラスロマイシン2.5mg/kg体重を単回皮下投与し、投与後36または48日までの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織が採取され、総放射活性、未変化体、残留マーカ<sup>p</sup>が測定された。組織中濃度は注射部位を除き調査されたいずれの時点においても肝臓で最も高く、ついで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少し、36日の時点で筋肉、48日の時点で脂肪で検出限界未満となった。48日での肝及び腎での残留量は1.2mg eq/gであった。投与

<sup>i</sup> 未処理対照群各1頭を含む

<sup>j</sup>  $C_0$

<sup>k</sup> 3頭の定量下限値以下の値を0として計算

<sup>l</sup> 2頭の定量下限値以下の値を0として計算

<sup>m</sup> 未処理対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む

<sup>n</sup> 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

<sup>o</sup> 未処理対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む

<sup>p</sup> 組織の酸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<sup>p</sup>としている