

しかし、2mgの投与では投与開始時及び投与終了時の血漿中濃度は共に低く、低用量の投与では1年間の長期投与においても蓄積は認められなかった。また報告された試験の多くで、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓よりも、肺において最も高い濃度の残留が認められているが、報告された各種の毒性試験において、特に肺に対する毒性所見は認められなかった。

【繁殖毒性及び催奇形性について】

生殖発生毒性についてはラットを用いた2世代繁殖試験、ラット、ウサギを用いた催奇形性試験が実施されている。2世代繁殖試験(0、15、50、100mg/kg体重/日)においては、受胎率、交尾率、同居から交尾までの日数、妊娠率、分娩率、発情周期等の生殖に関する指標や、新生児の性比、生存出生児数、分娩後生存率、性成熟までの日数等の発生に関する指標のいずれにも被験物質の投与による影響は認められなかった。一方、一般毒性については、肝臓の絶対及び相対重量の減少がF₀雌雄の全投与群で認められ、F₁でも雄の全投与群で相対重量の減少が認められたため、NOAELが得られなかったと判断され、LOAELは15mg/kg体重/日と考えられた。また、催奇形性についてはラット(0、15、100、200mg/kg体重/日)、ウサギ(0、5、15、50mg/kg体重/日)共に認められなかったが、ラットにおいて15mgの用量において雌雄の胎児重量に低値が認められたため、NOAELは得られなかったと判断され、LOAELは15mg/kg体重/日と考えられた。

【遺伝毒性/発がん性について】

発がん性試験については実施されていない。

しかしながら、ツラスロマイシンは*in vitro*のAmes試験、染色体異常試験、前進突然変異試験(CHO/Hprt、マウスリンフォーマTk)、*in vivo*の小核試験(ラット骨髄)のいずれにおいても陰性であり、遺伝毒性はないと考えられる。また、亜急性、慢性毒性のいずれの試験においても前腫瘍性病変あるいは増殖性病変は認められていない。さらに、マクロライド系の抗生物質については比較的長いヒト臨床における使用歴があるが、副作用として腫瘍の発生は知られておらず、代表的な薬剤であるエリスロマイシンの発がん性試験では発がん性は認められていない。

これらのことから、発がん性試験を欠いていてもADIの設定は可能であると判断された。

【毒性学的影響のエンドポイントについて】

亜急性あるいは慢性毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの1年間慢性毒性試験における散発的な流涎でNOEL 2mg/kg体重/日であった。しかしながら、この影響の程度はごくわずかで、統計学的には検証できていない。また、頻度に差はあるが対照群を含めて認められており、被験物質投与に用いられた媒体のpHが弱酸性であることの影響があるものと思われる。さらには、関連した病変、特に消化管に病変は認められておらず、慢性毒性影響の評価指標としては適切でないと考えられる。このため、慢性毒性試験で毒性影響と認められた指標は血液生化学的検査におけるいくつかのパラメーターの変化で、NOAELは5mg/kg体重/日であると判断された。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、それぞれ肝臓重量の減少及び胎児体重の低下が最低用量群で認められたため、NOAELが確定できず、いずれもLOAELは15mg/kgであった。なお、催奇形性はラット、ウサギ共に認められなかった。

【微生物学的影響について】

ツラスロマイシンの微生物学的影響について利用可能な知見は、*in vitro*のMIC₅₀のみであった。

Bacteroides、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium*、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus* 等の偏性嫌気性菌、*Enterococcus*、*E. coli*、*Lactobacillus*、*Proteus* の通性嫌気性菌、それぞれ 10 菌株を用いて MIC₅₀ が求められており、最も低い MIC₅₀ が報告されたのは *Bifidobacterium* で、MIC₅₀ は 1μg/mL であった。結腸内容物に 220g、細菌が暴露される分画に 90%(吸収率から推定)、安全係数に 1、ヒト体重に 60kg を適用し、単純に微生物学的影響を試算すると、

$$\text{ADI}(\text{mg/kg 体重/日}) = \frac{0.001 (\text{mg/mL}) \times 220 (\text{g})}{0.9 \times 1 \times 60 (\text{kg})} = 0.004 \text{ mg/kg 体重/日}$$

となる。

しかしながら、ツラスロマイシンについては、同時に次のような *in vitro* におけるの糞便等への結合、糞便結合状態における抗菌活性の低下、pH の変化による抗菌活性の低下について、それぞれ試験が計画・実施されている。また、これら影響が *in vivo* においても認められる可能性についてブタにおける試験結果を用いて考察されている。

- ① 肉培地をペプシン、パンクレアチン処理した溶液では 20μg/mL までのツラスロマイシンは *Bifidobacterium*、*Fusobacterium* の増殖を妨げなかった。^{(32),(33)}
- ② 糞便とツラスロマイシンを混合した場合、可溶分画のツラスロマイシン量は 20°C で 50% 未満に低下した。37°C では 30% 未満に低下した。^{(34),(35)}
- ③ 糞便とツラスロマイシンを混合した場合、混合しないものと比較して CPG は 2-16 倍の高値を示した。⁽³⁶⁾
- ④ pH が 7.0 から 6.5 に低下すると、抗菌活性が 1/4 程度に低下した。⁽³⁷⁾
- ⑤ ブタにおいて、*in vitro* の MIC が 1.56μg/mL のサルモネラが、少なくとも数十 μg/g を超えるツラスロマイシンを含むと考えられる糞便中で影響を受けなかった。^{(9),(38)}

これらのように、少なくとも *in vitro* の試験において、食物や糞便等との共存によりツラスロマイシンの抗菌活性が低下すること、その理由の一つと考えられる糞便とツラスロマイシンの結合が複数の試験で確認され、さらに pH の変化によっても抗菌活性が低下することが確認されている。生体内の条件下では、食物や糞便との結合による遊離体の減少が考えられ、さらにマクロライド、特にツラスロマイシンは構造上生体内の pH で抗菌力が低下することから、結合しなかった遊離体についても抗菌力の減弱が推定され、*in vitro* の MIC 測定試験で認められたものよりも抗菌活性が著しく低下する可能性が高いと考えられる。さらに、ブタの試験において、*in vitro* で求められた MIC より数十倍程度高い濃度のツラスロマイシンが消化管中に存在していても、サルモネラを指標とした微生物学的影響は認められず、*in vitro* で認められた諸条件による抗菌活性低下の現象は、*in vivo* においても認められることが示唆されている。

微生物学的影響について VICH ガイドライン 36 では、対象物質に抗菌活性が認められるか、その物質が結腸内に入るか、結腸内に入る場合微生物学的活性が残っているか、を検討することとし、これらが認められない場合はこれ以上の評価を行う必要はないとしている。ツラスロマイシンの場合、*in vitro* の糞便との共存培養や豚の腸管において抗菌活性が低下することが確認されているが、提出されたデータからは結腸内における抗菌活性消失の確認はできないと考えられ、微生物学的影響そのものを無視することはできないとされた。

抗菌活性の低下に関する知見を定量的に評価することはできないものの、ヒト腸管内では *in vitro* の条件と比較して、控えめに見ても 1/10 程度に抗菌活性が低下するものと考えられる。抗菌活性の低下を考慮した微生物学的 ADI の試算値は 0.04mg/kg 体重/日程度である。

【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

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。

【食品健康影響評価について】

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として次の値を採用することが適当と考えられる。

ツラスロマイシン 0.015 mg/kg 体重/日

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度—時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C_{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
AST	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
ALT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MB	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
$T_{1/2}$	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

<出典>

1. Draxxin™ (tulathromycin) injectable solution for cattle and swine: CMC technical section (unpublished) : ファイザー社 社内資料
2. Plasma and lung pharmacokinetics of a single 2.5 mg/kg dose of subcutaneously administered CP-472,295(e) [Study # 1530N-60-00-359] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
3. The bioavailability of CP-472,295(e) via subcutaneous administration in ruminant calves [Study # 1530N-60-00-363] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
4. The bioavailability of CP-472,295(e) via subcutaneous administration in pre-ruminant calves [Study # 1530N-60-00-362] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
5. Analysis of total [¹⁴C] residues in bile, blood, intestinal samples, mesenteric lymph nodes, intestinal contents and excreta and metabolic profiling of selected excreta from calves medicated with a single subcutaneous dose of [¹⁴C] CP-472,295(e) at 2.5 mg/kg body weight (B.W.) [Study # 1535N-60-99-296] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
6. Plasma and lung pharmacokinetics of a single 2.5 mg/kg dose of CP-472,295(e) intramuscularly administered to pigs [Study # 1520N-03-00-189] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
7. The bioavailability of CP-472,295(e) after intramuscular administration in pigs [Study # 1520N-03-00-188] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
8. Excretion and pharmacokinetics of CP-472,295(e) in swine urine/feces and plasma/lung, respectively, following an oral gavage or intramuscular dose at 2.5 mg/kg body weight [Study # 1521E-60-01-194] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
9. Analysis of total [¹⁴C] residues in bile, blood, intestinal samples, mesenteric lymph nodes, intestinal contents and excreta and chromatographic profiling of metabolites in excreta from pigs medicated with a single intramuscular dose of [¹⁴C] CP-472,295(e) at 2.5 mg/kg B.W. [Study # 1525N-60-00-177] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
10. Radiotracer residue depletion study in edible tissues and injection site of cattle treated subcutaneously with [¹⁴C]-CP-472,295(e) [Study # 1535N-60-99-294] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
11. Radiotracer total residue study in edible tissues of swine treated intramuscularly with [¹⁴C]CP-472,295(e) [Study # 1525N-60-99-175] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
12. The metabolic profile of ¹⁴C- CP-472,295(e) in cattle and swine bile, urine, feces, and edible tissues and edible tissues [Study # 1576N-60-00-209] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
13. CP-472,295; Single dose oral and intravenous toxicity studies in rats [Study # 97-1507-03] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
14. CP-472,295; Single dose oral and intravenous toxicity study in beagle dogs [Study # 97-1507-04] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
15. CP-472,295; One month oral toxicity study in Sprague-Dawley rats [Study # 98-1507-09] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
16. CP-472,295(e); 3 month oral toxicity study in Sprague-Dawley rats [Study # 99-1507-15] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
17. CP-472,295; 1 month oral toxicity study in beagle dogs [Study # 98-1507-08] (unpublished) : ファイザー社 社内資料

18. CP-472,295(e); 3 month oral toxicity study in beagle dogs
[Study # 99-1507-14] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
19. CP-472,295(e); 1 year oral toxicity study in beagle dogs
[Study # 00-1507-29] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
20. CP-472,295; An oral (gavage) two-generation reproductive toxicity study of CP-472,295(e) in rats
[Study # 99-1507-16] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
21. CP-472,295; A study of the effects of CP-472,295(e) on embryo/fetal development in rats
[Study # 00-1507-30] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
22. CP-472,295; A study of the effects of CP-472,295(e) on embryo/fetal development in rabbits
[Study # 99-1507-17] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
23. Genetic toxicology report CP-472,295; Microbial reverse mutation assays
[Study # 97-1507-06] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
24. Genetic toxicology report CP-472,295; *In vitro* cytogenetic assays
[Study # 98-1507-10] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
25. Genetic toxicology report CP-472,295(e); Mammalian mutation assays
[Study # 00-1507-31] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
26. CP-472,295; L5178Y TK⁺ mouse lymphoma forward mutation assay with a confirmatory assay with CP-472,295(e)
[Study # 01-1507-32] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
27. Genetic toxicology report CP-472,295; Rat micronucleous assay
[Study # 98-1507-11] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
28. A dermal sensitization study in guinea pigs with CP-472,295 – maximization design –
[Study # 00-1507-24] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
29. JM Dewdney, et. al. (1991); Risk assessment of antibiotic residues of β -lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potential
Fd Chem. Toxic (29), No.7, 477-483
30. Periti P, et. al.(1993); Adverse effects of macrolides antibacterials
Drug Safety (9), No.5, 346-64
31. Activity of CP-472,295(e) against 100 bacterial strains of human gut origin: determination minimum inhibitory concentration (MIC)
[Study # 1671N-03-00-217] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
32. Effect of CP-472,295(e) on *Bifidobacterium* and *Fusobacterium* strains of human gut origin following passage through a simple *in vitro* gut model
[Study # 1671N-03-01-231] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
33. Effect of CP-472,295(e) on *Bifidobacterium* and *Fusobacterium* strains of human gut origin following passage through a simple *in vitro* gut model
[Study # 1671N-03-01-240] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
34. Adsorption/desorption of ¹⁴C-CP-472,295(e) in soils, cattle and human feces
[Study # 1A72N-60-00-203] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
35. Binding of [¹⁴C] CP-472,295(e) to human feces - effect of temperature on the sorption coefficient (K_d)
[Study # 53056/54866] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
36. Effect of fecal binding and pH on antibacterial activity of CP-472,295(e): comparative MIC determinations
[Study # 1671N-03-01-226] (unpublished) : ファイザー社 社内資料

37. Effect of pH on the minimum inhibitory concentration (MIC) of CP-472,295(e) against *Fusobacterium* strains of human gut origin
[Study # 1671N-03-01-232] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
38. Evaluation of CP-472,295 and CP-524,200 in pigs infected with *Salmonella typhimurium*
[Study # 98-RJY-002] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
39. William 2001; 抗微生物薬 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版; 廣川書店
40. 梅崎倫也 他(2005); Azithromycinの使用成績調査
日本化学療法学会雑誌 : 2005, 53(5), 313-325
41. 青木宏二 他(2005); 小児を対象としたazithromycinの市販後調査
日本化学療法学会雑誌 : 2005, 53(6), 371-383
42. 青木宏二 他(2005); 成人を対象としたazithromycinの市販後調査
日本化学療法学会雑誌 : 2005, 53(7), 421-430