資料5

タイロシンの諸外国における評価状況について

【現状】

タイロシンは *Streptomyces fradiae* のタイロシン産生株の発酵により製造した 16 員環のマクロライド系抗生物質で、ブドウ球菌、連鎖球菌、乳酸桿菌、*Arcanobacter*、*Listeria* 等のグラム陽性菌、*Campylobacter*、*Pasteurella*、*Haemophilus*、*Brachyspira*、*Lawsonea* 等グラム陰性菌、*Clostridium*、*Fusobacterium*、*Bacteroides* 等の嫌気性菌、マイコプラズマ等に対し有効であり、*E. coli*、*Salmonella* 等の腸内細菌科の菌、*Pseudomonas aeruginosa* 等には無効である。

作用機作は細菌細胞のリボソーム 50S と結合し、ペプチド結合を阻害するもので静菌的に作用する。

タイロシンはタイロシン A を主成分とし、その他同-B（デスミコシン）、同-C（マクロシン）及び同-D（レロマイシン）を少量含有する混合物であり、混合比は製造業者や製造方法の違いにより異なる。微生物学的活性はタイロシン A が最も高く、タイロシン B、C 及び D 並びにジヒドロキシデスミコシン（代謝物）の活性はそれぞれタイロシン A の 50%、70%、30%及び 15%である。

タイロシンは国内では牛、豚の肺炎や鶏のマイコプラズマ症等の治療を目的とした動物用医薬品及び飼料中の栄養成分の有効利用を目的とした豚の飼料添加物として使用されている。諸外国でも同様の目的で欧米を始めアジア、アフリカ等、全世界的に使用されている。

【諸外国における評価状況】

タイロシンは、JECFA で ADI 設定できないとされている。FDA では MRL(tolerance)、EMEA では 6 μg/kg 体重/日の ADI 及び MRL がそれぞれ設定されている。

【EMEA の評価】[1-5)]

急性、亜急性、慢性毒性、慢性/発がん性、生殖毒性、遺伝毒性、微生物学的試験の結果から考察を行っている。ADI 設定は腸内細菌の幾何学平均 MIC_{50} に CVMP の計算式を適用して ADI 6 μg/kg 体重/day が設定されている。

【FDA の評価】

ADI は設定されておらず、MRL のみが設定されている。

【JECFA の評価】[6)]

急性、亜急性、慢性毒性、慢性/発がん性、生殖毒性、遺伝毒性、微生物学的試験の結果から考察を行っている。試験は大半が評価書作成時の 20 年以上前に実施されており、毒性試験の多くと微生物学的試験で NOEL の決定に十分なデータが不足していることから ADI は設定できないとしている。なお、EMEA で評価された微生物学的試験は JECFA には提出されていない。

【FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較】

表．１ ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMEA	JECFA
試験		ヒトの腸内細菌への影響	毒性学及び微生物学的データが不足していることより ADI は設定できないとした。
対象		幾何学平均 MIC_{50}	
NOEL		0.606 μg/ml	
SF		－	
ADI		6 μg/kg 体重/day	

表．２　FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMEA	JECFA
急性		ﾏｳｽ、ﾗｯﾄ：>5000 mg/kg 体重(経口) ﾗｯﾄ：321 mg/kg 体重(静脈内) ｲﾇ：>800 mg/kg 体重(経口)	ﾏｳｽ：>6200 mg/kg 体重(経口、雌) >5000 mg/kg 体重(経口) >6200 mg/kg 体重(経口) 492.5 mg/kg 体重(腹腔内) 594.1 mg/kg 体重(腹腔内) 1354 mg/kg 体重(皮下) 784.1 mg/kg 体重(皮下) >2500 mg/kg 体重(皮下) 385.7 mg/kg 体重(静脈内) 581.7 mg/kg 体重(静脈内) 588.8 mg/kg 体重(静脈内) 588.9 mg/kg 体重(静脈内) 約 321 mg/kg 体重(静脈内、雌) ﾗｯﾄ：>6200 mg/kg 体重(経口、雄) >5000 mg/kg 体重(経口) >6200 mg/kg 体重(経口) 1001 mg/kg 体重(腹腔内) >2500 mg/kg 体重(腹腔内) 695 mg/kg 体重(静脈内) 4083 mg/kg 体重(皮下) >3000 mg/kg 体重(皮下) >500 mg/kg 体重(経口、雌雄) ｲﾇ：　>800 mg/kg 体重(経口、雌雄)
亜急性		ﾗｯﾄ 1 ヶ月 皮下:10-100 mg/kg 体重 ﾗｯﾄ 1 ヶ月 皮下:100-1000 mg/kg 体重	ﾗｯﾄ 1 ヶ月 皮下:10、20、50、100 mg/kg 体重 Summary のみ ﾗｯﾄ 1 ヶ月 皮下:100、250、500、1000 mg/kg 体重 Summary のみ
慢性		ﾗｯﾄ 1 年間慢性 混餌（タイロシン混餌投与を受けた母動物からの F1 児）：0.1、0.5、1.0% NOEL：0.1%＝50 mg/kg 体重 ｲﾇ 2 年間慢性 経口：？、 100、200、400 、？ mg/kg 体重（全用量段階は不明） NOEL：100 mg/kg 体重	ﾗｯﾄ 1 年間慢性 混餌（交配 10 週前-授乳までタイロシン混餌投与を受けた母動物からの F1 児）：0.1、0.5、1.0% NOEL：0.1%＝50 mg/kg 体重 ｲﾇ 2 年間慢性 経口：1、10、100、200、400 mg/kg 体重 NOEL：100 mg/kg 体重（ただし試験が不十分なため適切な判断は難しいとしている）
長期/発がん		ﾗｯﾄ 2 年間反復 混餌（交配 10 週前からタイロシン混餌投与を受けた母動物からの F1 児）：0.1、0.5、1.0% 投与群でみられた下垂体腺腫はタイロシン投与による生存率上昇及び体重増加による間接的な影響であるとした。 最近の文献で雄ﾗｯﾄに 0.1、5 mg/kg 体重を 65 日間混餌投与した試験においてホルモンと下垂体重量に有意な変化がみられたとされているが、一貫性を欠いており時間的、用量相関	ﾗｯﾄ 17 ヶ月 混餌：0.1、0.3、1.0% 不十分な試験 ﾗｯﾄ 2 年間 混餌：0.001、0.01、0.1% 不十分な試験（成長、血液学的検査、病理組織学的検査） ﾗｯﾄ 2 年間 混餌：0.001、0.01、0.1% 不十分な試験（成長、血液学的検査、尿検査） ﾗｯﾄ 2 年間 混餌：2、5、10、20% 不十分な試験

		的なものではなく、試験方法や結果の解釈が不適切であるため、タイロシンが下垂体性腺軸に直接影響を与える明らかな証拠はないとした。 昔に実施された 4 つのﾗｯﾄ長期試験（17 ヶ月-2 年間）があるが、発がん性を評価するには不十分であるとした。	ﾗｯﾄ 2 年間反復 混餌（交配 10 週前-離乳までタイロシン混餌投与を受けた母動物からの F1 児）：0.1、0.5、1.0% 論文著者は投与群でみられた下垂体腺腫はタイロシン投与による生存率上昇及び体重増加量による間接的な影響であるとしたとまとめている。しかし、12 ヶ月時の個別体重データが見られないため確認できないとした。
生殖毒性		ﾏｳｽ 2 世代 混餌：0.1、1.0% ﾗｯﾄ 3 世代 混餌： 1.0% ﾗｯﾄ繁殖毒性 混餌：0.1、0.5、1.0% 児動物はその後、1 年間慢性毒性試験に割り当てた （繁殖毒性試験は現在の基準に基づいて実施されておらず、不十分な内容であるが、特に投与による影響は認められなかった）	ﾏｳｽ 2 世代 混餌：0.1、1.0% わずかの summary table しかなかった ﾗｯﾄ 3 世代 混餌： 1.0% 不十分な試験 ﾗｯﾄ繁殖毒性 混餌：0.1、0.5、1.0% 児動物は臨床上正常でその後の 1 年間慢性毒性試験及び 2 年間慢性/発がん性試験に割り当てた （ﾏｳｽ、ﾗｯﾄにおいて繁殖毒性は認められなかったが、試験は不十分であったとした）
催奇形性		ﾏｳｽ 経口：100、500、1000 mg/kg 体重 ﾏｳｽ 経口：500、1000 mg/kg 体重 ﾗｯﾄ 混餌：60.5、725、4800 mg/kg 体重	ﾏｳｽ 経口：100、500、1000 mg/kg 体重 ﾏｳｽ 経口：500、1000 mg/kg 体重 ﾗｯﾄ 混餌：60.5、725、4800 mg/kg 体重 ﾗｯﾄ 混餌：725、4800 mg/kg 体重 （催奇形性は認められないが、試験は不十分であったとした）
ADI			

表．3-1　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
染色体異常試験				CHO	500-1000μg/mL（±S9）	陰性	CHO	500-1000μg/mL（-S9） 250-750μg/mL（+S9）	陰性
前進突然変異試験				ﾏｳｽﾘﾝﾌｫｰﾏ	10-1000μg/mL（±S9）	陽性（-S9）※	ﾏｳｽﾘﾝﾌｫｰﾏ	10-1000μg/mL（±S9）	陽性（-S9）※
				CHO HGPRT^{+}	100-1500μg/mL（±S9）	陰性			

※細胞毒性を示す用量において陽性

表．3-2　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
小核試験				ﾏｳｽ骨髄細胞	1250-5000mg/kg 体重/日（2 日間）	陰性	ﾏｳｽ骨髄細胞	1250-5000mg/kg 体重/日（2 日間）	陰性

【参考資料】

１－５）EMEA：COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, DORAMECTIN, SUMMARY REPORT(1-5)
６）JECFA　FAS29