府 食 第 5 8 7 号 令和 5 年 9 月 2 0 日

厚生労働大臣 武見 敬三 殿

食品安全委員会 委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和4年12月7日付け4消安第4726号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤(ドラクシンKP)に係る食品健康影響評価に伴い実施した、ツラスロマイシンの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は別添のとおりです。

記

ツラスロマイシンの許容一日摂取量を0.015 mg/kg体重/日とする。

動物用医薬品評価書

ツラスロマイシン (第4版)

令和5年(2023年)9月 食品安全委員会

目 次

	具
○審議の経緯	3
〇食品安全委員会委員名簿	4
〇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
〇食品安全委員会肥料·飼料等専門調査会専門委員	名簿5
〇要 約	7
I. 評価対象動物用医薬品の概要	
1. 用途	
2. 有効成分の一般名	
3. 化学名	
4. 分子式	
5. 分子量	
6. 構造式	
7. 開発の経緯及び使用状況等	9
Ⅲ. 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(ラット・代謝)	
(2)薬物動態試験(イヌ・代謝)	
(3)薬物動態試験(牛・吸収)	
(4)薬物動態試験(牛・分布)	
(5)薬物動態試験(牛・代謝物)	
(6)薬物動態試験(牛・排泄)	
(7)薬物動態試験(豚・吸収)	
(8)薬物動態試験(豚・分布)	
(9)薬物動態試験(豚・代謝物)	
(10)薬物動態試験(豚・排泄)	
(11)薬物動態試験(牛、豚、ラット、イヌ	
2. 残留試験	
(1)残留試験(牛)①(2)	
(2) 残留試験(牛)②(2)	
(3)残留試験(豚)①	
(4)残留試験(豚)②	
3. 遺伝毒性試験	
4. 急性毒性試験	
5. 亜急性毒性試験	
(1)1か月間亜急性毒性試験(ラット)(2)3か月間亜急性毒性試験(ラット)	
(ノ) 3か月向亜急性素性試験(フット)	24

(3)1か月間亜急性毒性試験(イヌ)	25
(4)3か月間亜急性毒性試験(イヌ)	25
6.慢性 毒 性試験	26
(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)	26
7. 発がん性試験	27
8. 生殖発生毒性試験	27
(1)二世代繁殖毒性試験(ラット)	27
(2)発生毒性試験(ラット)	27
(3)発生毒性試験(ウサギ)	28
9. 微生物学的影響に関する試験	28
(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度	28
(2) <i>in vitro</i> gut model における感受性細菌の最小発育阻止濃度(MIC)	29
(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	29
(4)糞便と pH の細菌の増殖に対する影響	30
(5)豚における <i>in vivo</i> の知見	30
10.その他の特殊試験(皮膚感作試験)	
1 1. 人における知見(人におけるマクロライド系抗生物質の影響)	32
Ⅲ. 食品健康影響評価	
1. 薬物動態及び残留試験について	
2. 毒性学的影響について	
(1) 繁殖毒性及び発生毒性について	
(2) 遺伝毒性/発がん性について	
(3) 毒性学的 ADI について	
3. 微生物学的影響について	
(1) 微生物学的 ADI について	
4. ADI の設定について	
5. 食品健康影響評価について	35
/DJ4ff 1	0.0
〈別紙 1:ツラスロマイシンの代謝物/分解物等略称〉	
〈別紙 2:検査値等略称〉	
〈参昭〉	39

〈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 4 日 第 106 回食品安全委員会(要請事項説明) 2005年 8月 2005年 9月 26 日 第 35 回動物用医薬品専門調査会 19 日 第 38 回動物用医薬品専門調査会 2005年 10月 9日 第40回動物用医薬品専門調査会 2005年 11月 2005年 12月 16 日 第 42 回動物用医薬品専門調査会 2006年 12月 22 日 第 125 回食品安全委員会(報告) 2006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 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 2006年 3月 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 30 日 残留基準設定に関する告示を公布 2006年 11月 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 26 日 第 311 回食品安全委員会(要請事項説明) 2009年 11月 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 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 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 第3版関係(承認申請関係) 3月 10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 2015年 て要請(厚生労働省発食安0310第1号) 関係書類の接受 2015年 3月 17 日 第553回食品安全委員会(要請事項説明) 2015年 5月 27日 第102回肥料・飼料等専門調査会 7月 30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 2015年 2015年 8月 4 日 第 572 回食品安全委員会(報告) (同日付で厚生労働大臣に通知)

第4版関係(承認申請関係)

2022 年 12 月 7 日 農林水産大臣より動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健 康影響評価について要請(4消安第4726号)、

関係資料の接受

2022年 12月 13 日 第882 回食品安全委員会(要請事項説明)

2023年 4月 26 日 第 187 回肥料・飼料等専門調査会

> ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の 注射剤(ドラクシンKP)に係る評価要請に伴い、動物用医薬

品ツラスロマイシンについて審議

2023年 9月 11 日 第 192 回肥料·飼料等専門調査会

13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 2023年 9月

2023年 9月 19 日 第 913 回食品安全委員会(報告)

(9月20日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月20日まで) (2009年6月30日まで) (2006年6月30日まで)

寺田 雅昭(委員長) 寺田 雅昭(委員長) 見上 彪 (委員長)

寺尾 允男(委員長代理) 見上 彪 (委員長代理) 小泉 直子(委員長代理*)

小泉 直子 小泉 直子 長尾 拓 坂本 元子 長尾 拓 野村 一正 中村 靖彦 野村 一正 畑江 敬子 畑江 敬子 本間 清一 廣瀬 雅雄** 見上彪

本間 清一 本間 清一

> *:2007年2月1日から **:2007年4月1日から

> (2015年6月30日まで)

三森 国敏(委員長代理*)

石井 克枝

(2011年1月6日まで) (2012年6月30日まで)

小泉 直子(委員長) 小泉 直子(委員長) 能谷 進 (委員長*)

見上 彪 (委員長代理*) 熊谷 進 (委員長代理*) 佐藤 洋 (委員長代理*) 長尾 拓 長尾 拓 山添 康 (委員長代理*)

野村 一正 野村 一正 畑江 敬子 畑江 敬子

廣瀬 雅雄 上安平 冽子 廣瀬 雅雄 村田 容常 村田 容常 村田 容常

*:2009年7月9日から *:2011年1月13日から *:2012年7月2日から

(2015年7月1日から) (2021年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長) 山本茂貴 (委員長)

浅野 哲(委員長代理 第一順位) 山添 康 (委員長代理) 熊谷 進 川西 徹(委員長代理 第二順位) 脇 昌子(委員長代理 第三順位) 吉田緑

石井 克枝 香西みどり 堀口 逸子 松永和紀 村田 容常 吉田 充

〈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)

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長) 三森 国敏 (座長) 井上 松久 (座長代理) 井上 松久 (座長代理)

青木 宙 寺本 昭二 青木 宙 津田 修治 明石 博臣 長尾 美奈子 明石 博臣 寺本 昭二 江馬 眞 江馬 眞 中村 政幸 長尾 美奈子 中村 政幸 大野 泰雄 真 大野 泰雄 林 菅野 純 藤田 正一 小川 久美子 林 真 藤田 正一

 嶋田 甚五郎
 渋谷 淳
 藤田 正

 鈴木 勝士
 嶋田 甚五郎
 吉田 緑

津田 洋幸 鈴木 勝士

(2007年9月30日まで) (2008年3月31日まで)

 三森
 国敏
 (座長)

 井上
 松久
 (座長代理)

 井上
 松久
 (座長代理)

青木 宙 寺本 昭二 青木 宙 寺本 昭二 明石 博臣 長尾 美奈子 今井 俊夫 頭金 正博 戸塚 恭一 中村 政幸 今田 由美子 江馬 眞 真 中村 政幸 小川 久美子 林 江馬 眞 渋谷 淳 平塚明 小川 久美子 林 真

 嶋田 甚五郎
 藤田 正一
 下位 香代子
 山崎 浩史

 鈴木 勝士
 吉田 緑
 津田 修治
 吉田 緑

津田 修治 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

 有井
 田
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日
 日

 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〉

(2013年9月30日まで) (2013年10月1日から) (2011年9月30日まで) 唐木 英明 (座長) 唐木 英明 (座長) 津田 修治 (座長*) 酒井 健夫 (座長代理) 津田 修治 (座長代理) 今井 俊夫 (座長代理*) 青木 宙 髙橋 和彦 青木 宙 髙橋 和彦 荒川 宜親 戸塚 恭一 秋葉 征夫 舘田 一博 秋葉 征夫 舘田 一博 池 康嘉 中山 裕之 石原 加奈子 細川 正清 池 康嘉 津田 修治 池 康嘉 戸塚 恭一 今井 俊夫 戸塚 恭一 今井 俊夫 今田 千秋 宮島 敦子 細川 正清

 桑形 麻樹子 宮島 敦子 桑形 麻樹子 山中 典子 下位 香代子 元井 葭子 下位 香代子 吉田 敏則 高木 篤也 吉田 敏則

小林 健一 山田 雅巳 下位 香代子 山中 典子 髙橋 和彦 吉田 敏則 *:2013年10月10日から

(2022年4月1日から)

森田 健 (座長*)

川本 恵子 吉田 敏則(座長代理*)

赤沼 三恵 植田 富貴子

新井 鐘蔵 小林 健一

荒川 宜親 佐々木 一昭

井上 薫 高橋 研

今田 千秋 中山 裕之

〈第102回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉 唐木 英明

〈第 187 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫 (元国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)

山中 典子(国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾 病対策部 病性鑑定室)

〈第192回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫(元国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)

山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授)

山中 典子(国立研究開発法人 農業·食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室)

^{*:2022}年4月25日から

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。今回、薬物動態(ラット及びイヌ)の試験成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験(ラット、イヌ、牛及び豚)、残留試験(牛及び豚)、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、遺伝毒性及び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。

各動物種における毒性試験の結果、毒性学的 ADI は、ラットの二世代繁殖毒性試験及び発生毒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、通常用いている安全係数 100 に加え、LOAEL を使用することによる追加の安全係数 10 を考慮し、0.015 mg/kg 体重/日と考えられた。

一方、微生物学的 ADI は、0.036 mg/kg 体重/日と考えられた。

毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日は、微生物学的 ADI の 0.036 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 0.015 mg/kg 体重/日を設定した。

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 (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- $[(\mathcal{C}_{\square})]$ -2-エチルアミノ)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]]-1-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-hexopyanosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclo-Pentadecan-15-one

ツラスロマイシン B

CAS (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- $[(\mathcal{C}_{\square})$ -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-[(prppylamino)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

7. 開発の経緯及び使用状況等

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。国内では、ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品として、牛及び豚の細菌性肺炎を適応症とした注射剤が承認されている。EU 及び米国等でも牛及び豚に使用されている。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 $2.5 \, \mathrm{mg}$ (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。(参照 1)

ツラスロマイシンは EMA(2002 年: 当時 EMEA)及び FDA(2005 年)において既に評価されており、それぞれ 0.011 及び 0.015 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量(ADI)が設定されている。 EMA では、2015 年に ADI を 0.05 mg/kg 体重/日に変更している。 (参照 44)日本においても、2006 年に食品安全委員会において 0.015 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。(参照 45)

今回、ゾエティス・ジャパン株式会社から農林水産省へ、ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤(ドラクシン KP)について製造販売承認申請がなされたことに伴い、同省から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

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(ラット・代謝)

ラット (SD 系、体重 $162\sim198$ g、雌雄各 3 匹) に 14 C 標識ツラスロマイシンを 24 時間間隔で 2 回、強制経口投与(50 mg/kg 体重/日)し、初回投与 24 時間後及び 2 回目投与 5 時間後に尿及び糞便を、2 回目投与 5 時間後のと殺時に肝臓を採取し、

HPLC/MS 及び LSC 法を用いて分析及び総放射活性の測定を行った。

尿、糞便及び肝臓いずれにおいても、主要な残留放射活性は未変化体で検出された。 代謝物は $M1^1$ (糞便のみ)、M9 及びM10(糞便及び肝臓のみ)が検出されたが、残留 放射活性に占める割合はそれぞれ最大1.2%(雌、糞便)、3.2%(雄、尿)及び1.8%(雄、 肝臓)でいずれも低かった。

投与量の約27%が回収され、尿及び糞便からの回収率はそれぞれ4%及び95%であった。(参照51、52)

(2)薬物動態試験(イヌ・代謝)

イヌ(ビーグル種、体重 $7.7\sim9.3\,\mathrm{kg}$ 、雌雄各 $2\,\mathrm{E}$)に $^{14}\mathrm{C}$ 標識ツラスロマイシンを 24 時間間隔で $2\,\mathrm{E}$ 0、強制経口投与($15\,\mathrm{mg/kg}$ 体重/日)し、初回投与 $24\,\mathrm{F}$ 1間後及び $2\,\mathrm{E}$ 1目投与 $3\,\mathrm{F}$ 1時間後に尿及び糞便を、 $2\,\mathrm{E}$ 2回目投与 $3\,\mathrm{F}$ 1時間後のと殺時に肝臓及び胆汁を採取し、 $10\,\mathrm{E}$ 2の以上 $10\,\mathrm{E}$ 3の以上 $10\,\mathrm{E}$ 4の以上 $10\,\mathrm{E}$ 5の以上 $10\,\mathrm{E}$ 5の以上 $10\,\mathrm{E}$ 6の以上 $10\,\mathrm{E}$ 7の以上 $10\,\mathrm{E}$ 7の

尿、糞便、肝臓及び胆汁いずれにおいても主要な残留放射活性は未変化体で検出され、 代謝物は M1 (尿、糞便、胆汁のみ)、M4 (糞便のみ)、M5 (尿、糞便、肝臓のみ)、M9 及び M10 が検出された。代謝物の残留放射活性に占める割合は、M9 が最大の 3.8%(雄、 肝臓) で、その他の代謝物の割合はいずれも低かった。

投与量の約25%が回収され、尿及び糞便からの回収率はそれぞれ19%及び76%であった。(参照51、52)

(3)薬物動態試験(牛・吸収)

牛 (約 6~8 か月齢、雌及び去勢雄計 42 頭 2) 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 μ 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 μ g/g、 $T_{1/2}$ は 184 時間であった。(参照 2)

牛(約5~6か月齢、雌及び去勢雄計18頭³) 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 μ g/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} 4は 2.0 μ g/mL、 $T_{1/2}$ は 65 時間であった。

10

¹ ツラスロマイシンの分解・代謝物略称については別紙1に記載

² 無投与対照群 6 頭を含む。

³無投与対照群2頭を含む。

 $^{^4}$ C_0

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5) 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 $0.41 \,\mu g/mL$ 、 $T_{1/2}$ 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} 6は $5.98 \, \mu g/mL$ 、 $T_{1/2}$ 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)

(4)薬物動態試験(牛・分布)

牛 (約 $5\sim7$ か月齢、雌及び去勢雄計 26 頭 7) に 14 C 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ー8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、残留マーカー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。 (参照5)

ツラスロマイシンの牛血漿タンパク結合について検討した。10%リン酸緩衝溶液で pH 7.4 に調整した牛の血漿に、¹⁴C 標識ツラスロマイシン(比放射能: 1422 kBq/mg) を 0.1、0.5 及び 1 μg(力価)/mL となるように加え試料溶液とし、6 時間、37℃で平衡 透析後、総放射活性をLSC 法で測定し、in vitro でのタンパク結合率を算出した。

結果を表 1 に示した。添加したツラスロマイシン濃度 0.1~1 μg(力価)/mL において、 その血漿タンパク結合率は 32~39 %であり、ツラスロマイシン濃度が変動してもその 結合率に変化はみられなかった。(参照46、47)

⁵ 無投与対照群 2 頭を含む。

⁷無投与対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む。

⁸ 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 カーとしている。

表 1 ツラスロマイシンの in vitro での血漿タンパク結合率

ツラスロマイシン濃度(μg(力価)/mL)	タンパク結合率(%)
0.1	32 ± 4
0.5	39 ± 1
1	38 ± 2

算術平均値 ± 標準偏差

(5)薬物動態試験(牛・代謝物)

薬物動態試験(牛・分布・排泄)で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定を実施した。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ノース環体(M1)であったが、その残留放射活性に占める割合は最大で糞中の約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(M5: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。(参照6)

(6)薬物動態試験(牛・排泄)

牛(約 $5\sim7$ か月齢、雌及び去勢雄計10頭9)に 14 C 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 $1\sim4$ 、14、24、35 及び47 日 10 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。(参照 7)

(7)薬物動態試験(豚・吸収)

豚 (約 $2\sim3$ か月齢、雌雄各 21 頭 11) 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 12 、 C_{max} は 0.58 $\mu g/mL$ 、 $T_{1/2}$ は 91 時間 13 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。(参照 8)

豚(約 $2\sim3$ か月齢、雌雄各 11 頭 14)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。

⁹ 無投与対照群雌及び去勢雄各1頭を含む。

¹⁰ 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

¹¹ 無投与対照群 3 頭を含む。

¹²²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

¹³ 試料採取期間が最も長い投与群から算定

¹⁴ 無投与対照群各1頭を含む。

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 $\mu g/mL、<math>T_{1/2}$ (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} 15 は $9.68\,\mu g/m L$ 、 $T_{1/2}$ (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 µg/g、静脈内投与で 1.44 µg/g、投与 360 時間後に筋肉内投与で 0.78 μg/g、静脈内投与で 0.77 μg/g であった。(参照 9)

豚(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 $\mu g/mL$ 、 $T_{1/2}$ は 61.5 時間、 AUC は 14.0 μg/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 きいため測定できなかったとされているが、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 $1.58 \mu g/g$ であり、経口投与では 3 例(3/6)から検出され $0.13 \mu g/g^{16}$ 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 μg/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 μg/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 μg/g¹⁷であった。(参照 10)

(8)薬物動態試験(豚・分布)

豚(約 $2\sim3$ か月齢、雌及び去勢雄計18頭 18)に 14 C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ー19を測定し

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

^{16 3}頭の定量下限値以下の値を 0 として計算。

¹⁷²頭の定量下限値以下の値を0として計算。

¹⁸ 無投与対照群 2 頭を含む。 19 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 カーとしている。

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 μg/g 残留していた(表2)。(参照11)

表 2 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)						
水土	7天田170	4	12	24	36			
	未変化体	$2.47\!\pm\!0.32$	1.18 ± 0.23	0.583 ± 0.104	0.210 ± 0.064			
肝臓	残留マーカーa	$2.54\!\pm\!0.25$	1.32 ± 0.24	0.538 ± 0.069	0.192 ± 0.060			
	総放射活性 a	2.85 ± 0.42	1.39 ± 0.23	0.565 ± 0.101	0.196 ± 0.056			
	未変化体	6.80 ± 0.65	2.6 ± 0.99	0.84 ± 0.18	0.255 ± 0.078			
腎臓	残留マーカーa	5.34 ± 0.64	2.03 ± 0.70	0.698 ± 0.134	0.220 ± 0.068			
	総放射活性 a 6		2.50 ± 0.84	0.793 ± 0.160	0.266 ± 0.077			
	未変化体	0.620 ± 0.054	0.135 ± 0.027	0.0464 ± 0.0120	0.0176 ± 0.0048			
筋肉	残留マーカーa	0.557 ± 0.037	0.115 ± 0.293	$0.0436\pm\ 0.0121$	0.0116± 0.0044			
	総放射活性 a	0.613 ± 0.039	0.124 ± 0.026	0.058 ± 0.006	<lloq< td=""></lloq<>			
沙子白山分刀	未変化体	4.86 ± 0.52	2.40 ± 0.74	1.44 ± 0.21	0.814 ± 0.425			
注射部	残留マーカーa	4.14 ± 0.58	2.14 ± 0.64	1.30 ± 0.18	0.680 ± 0.370			
位	総放射活性 a	4.73 ± 0.69	$2.44 \!\pm\! 0.61$	1.40 ± 0.31	0.76 ± 0.41			
	未変化体	$0.0991 \pm$	$0.0282 \pm$	$0.0121 \pm$	$0.0206 \pm$			
皮膚/脂	小 友 IL IP	0.0318	0.0168	0.0048	0.0240			
肪	 残留マーカー ^a	0.182 ± 0.041	$0.0437 \pm$	$0.0125\pm$	$0.0042^{\rm b} \pm$			
אלו	八田、 //	0.102 - 0.041	0.0249	0.0074	0.0020			
	総放射活性 a	0.478 ± 0.058	0.178 ± 0.041	$0.100\!\pm\!0.000^{\mathrm{c}}$	<lloq< td=""></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

LOQ: 定量下限値(12 cpm)

a : 濃度はツラスロマイシン当量

b : 検出限界下限値未満の1例は除外して平均値を算定 c : 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。

(9) 薬物動態試験 (豚·代謝物)

薬物動態試験(豚・分布・排泄)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 (M10) 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活性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。(参照12)

(10) 薬物動態試験(豚·排泄)

豚(約3か月齢、雌及び去勢雄、計18頭 20)に 14 C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 $1\sim5$ 及び12、23、35日 21 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。(参照 13)

各薬物動態試験の結果を表3~5にまとめた。

表3 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熊パラメータ

		**			
動物種	投与経路	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	$egin{array}{c} T_{max} \ (h) \end{array}$	$ m C_{max} \ (\mu g/mL)$	$T_{1/2}$ (h)
		(IIIg() / IIII// Kg 冲里/	(11)	(μg/IIIL)	(11)
			0.5~1.8	0.36~1.3	58~99
	皮下	2.5	0.25	0.41	92
牛			0.25	0.41	87
	静脈内		投与直後	2.0	65
			投与直後	5.98	96
	経口	2.0	測定不可。	吸収率は 10 %以	下と推定
			0.5	0.58	91
豚筋肉	筋肉内		0.25	0.616	75.6
			0.917	0.711	61.5
	静脈内		投与直後	9.68	67.5

表 4 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(ug(力価)/g)

		投与量		
動物種	投与経路	(mg(力価)/kg 体 重)	168	360
	皮下		2.4	1.2
牛	及「		1.7	0.9
'	静脈内		2.2	0.7
		0.5	1.5	0.8
	経口	2.5	0.13^{a}	
豚	筋肉内		1.58	
<i>所</i> 人 <i>用</i> 刀[八] F 1		1.38	0.78	
	静脈内		1.44	0.77

a:3/6 例から検出された

²⁰ 無投与対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。 ²¹ 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 5 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 (%)

		投与量		į	没与後時間(日)		
動物種	投与経路	(mg/kg 体 重)	試料	5	35	47	
生	皮下		尿	24.1	62.8	68.7	
一	及「	2.5	糞	23.7	02.8	00.7	
182	節因由	∠.3	尿	27.5	05.0		
豚筋肉内	筋肉内		糞	43.5	95.8		

(11)薬物動態試験(牛、豚、ラット、イヌ・比較代謝試験)

II.1(1)ラット、(2)イヌ、(5)牛、(9) 豚と同一の試験である。

牛、豚、ラット及びイヌに ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを投与(牛は皮下、豚は筋肉内、ラット及びイヌは経口投与)し、尿、糞便、肝臓及び胆汁中の総放射活性を測定した。 各試験の試験方法を表 6 に示した。また、結果を表 7~10 に示した。

牛では3つの種特異的な代謝物(M2、M3、M6)がみられ、M2 は肝臓、尿、糞便でそれぞれ 2.34、0.17、0.12%、M3 は肝臓、尿、胆汁でそれぞれ 4.08、1.40、3.74%であった。M6 は胆汁(9.00%)及び糞便(0.13%)でみられた。各動物種においてツラスロマイシンの代謝物に差異はみられず、糞便、肝臓及び胆汁中には主に未変化体が検出され、全ての代謝物において、残留放射活性に占める割合は、牛胆汁中における M5 (16.3%) を除き、10%以下であった。(参照 51、53)

表6 牛、豚、ラット、イヌの薬物動態試験の試験方法

	牛	豚	ラット	イヌ
投与経路	皮下	筋肉内	経口	経口
投与量	2.5	2.5	50	15
(mg/kg 体重/日)				
投与回数	単回投与	単回投与	24 時間間隔で	24 時間間隔で
			2 回投与	2 回投与
代謝物濃度測	尿・糞便: 試験 0	尿:試験0日目	尿・糞便:初回	糞便:初回投与
定に用いた検	日目	糞便:試験1日	投与 24 時間後	24 時間後
体の採材時期	胆汁:試験 0.5 日目	目	肝臓:2回目投	尿・肝臓・胆
	肝臓:試験5日目	肝臓・胆汁:試	与5時間後	汁:2回目投与3
		験4日目		時間後

表 7 各動物種における ¹⁴C 標識ツラスロマイシン投与後の尿中代謝物濃度及び割合

	動物種					
	牛	豚	ラット		イヌ	
			雄	雌	雄	雌
総残留濃度(ppm)	36.225	16.90	8.226	32.10	179.6	327.9
抽出固相法(%)	95.4	90.9	91.6	82.3	93.2	87.0
HPLC 法(%)	99.0	114	92.3	110	110	121
ツラスロマイシン A(%)	82.5	76.5	84.8	90.2	82.1	82.1
ツラスロマイシン B(%)	10.8	18.20	11.9	9.8	12.0	10.5
代謝物(%)						
M1	0.57	ND	ND	ND	0.1	ND
M2	0.17	ND	ND	ND	ND	ND
M3	1.40	ND	ND	ND	ND	ND
M4	ND	1.80	MS	MS	MS	MS
M5	1.86	MS	MS	MS	1.3	0.7
M6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M8	ND	ND	MS	ND	MS	MS
M9	ND	0.25	3.2	0.9	2.5	1.1
M10	ND	1.30	MS	MS	1.5	1.0

M1~M10: 別表 1 参照

n=牛:4、豚:雌雄各2、ラット: 雌雄各3、イヌ: 雌雄各2

ND: <LOD

MS: <LOD(質量分析において検出あり)

表 8 各動物種における ¹⁴C 標識ツラスロマイシン投与後の糞便中代謝物濃度及び割合

		動物種					
	牛	豚	ラッ	ソト	イヌ		
			雄	雌	雄	雌	
総残留濃度(ppm)	6.066	12.65	413.3	226.8	154.3	212.3	
抽出固相法(%)	96.0	79.0	82.0	80.7	94.0	85.4	
HPLC 法(%)	74.3	119.0	96.0	84.4	79.7	84.1	
ツラスロマイシン A(%)	50.5	83.6	88.2	85.3	85.6	85.9	
ツラスロマイシン B (%)	4.84	8.36	9.6	11.5	10.1	10.5	
代謝物(%)M1	8.76	0.53	0.8	1.2	MS	0.5	
M2	0.12	ND	ND	ND	ND	ND	
M3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
M4	ND	MS	ND	MS	MS	0.8	
M5	1.57	0.44	MS	MS	1.6	0.9	
M6	0.13	ND	ND	ND	ND	ND	
M7	0.49	ND	ND	ND	ND	ND	
M8	ND	MS	MS	MS	MS	MS	
M9	ND	0.29	0.4	0.7	2.6	1.0	
M10	0.18	1.02	1.0	1.3	MS	0.5	

M1~M10:別紙1参照

n=牛:4、豚:雌雄各2、ラット: 雌雄各3、イヌ: 雌雄各2

ND: <LOD、MS: <LOD(質量分析において検出あり)

表 9 各動物種における ¹⁴C 標識ツラスロマイシン投与後の肝臓中代謝物濃度及び割合

		動物種					
	牛	豚	ラット	<u> </u>	イヌ		
			雄	雌	雄	雌	
総残留濃度(ppm)	11.06	3.12	4.270	5.203	10.28	6.369	
抽出固相法(%)	109.5	88.0	71.3	92.2	89.1	107	
HPLC 法(%)	85.4	103	83.6	98.2	94.0	95.7	
ツラスロマイシン A(%)	64.0	86.4	86.0	81.1	86.1	84.4	
ツラスロマイシン B (%)	1.9	7.06	4.3	3.2	2.9	1.9	
代謝物(%)							
M1	1.78	MS	ND	ND	ND	ND	
M2	2.34	ND	ND	ND	ND	ND	
M3	4.08	ND	ND	ND	ND	ND	
M4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
M5	8.03	MS	MS	MS	1.1	1.5	
M6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
M7	0.25	ND	ND	ND	ND	ND	
M8	ND	ND	MS	ND	ND	MS	
M9	2.16	0.21	2.6	2.2	3.8	0.9	
M10	0.13	1.23	1.8	MS	1.8	1.8	

M1~M10: 別紙1参照

n=4:4、豚:雌雄各 2、ラット: 雌雄各 3、イヌ: 雌雄各 2 ND: <LOD 、MS: <LOD(質量分析において検出あり)

表 10 各動物種における ¹⁴C 標識ツラスロマイシン投与後の胆汁中代謝物濃度及び割合

	動物種				
	牛	豚	イヌ		
			雄	雌	
総残留濃度(ppm)	6.675	2.36	198.7	309.8	
抽出固相法(%)	95.7	74.8	87.2	94.8	
HPLC 法(%)	96.3	114	104	95.1	
ツラスロマイシン A(%)	47.0	72.0	89.9	92.8	
ツラスロマイシン B(%)	4.65	5.85	6.5	3.8	
代謝物(%)					
M1	ND	0.70	0.4	0.60	
M2	ND	ND	ND	ND	
M3	3.74	ND	ND	ND	
M4	ND	ND	ND	ND	
M5	16.3	0.47	MS	MS	
M6	9.00	ND	ND	ND	
M7	1.19	ND	MS	ND	
M8	ND	MS	ND	ND	
M9	ND	3.00	0.5	0.4	
M10	ND	1.96	0.9	MS	

M1~M10: 別紙1参照

n=牛:4、豚:雌雄各2、イヌ:雌雄各2

ND: <LOD、MS: <LOD(質量分析において検出あり)

2. 残留試験

(1) 残留試験(牛)①

牛(ホルスタイン種雄及び交雑種雌、 $4\sim8$ か月齢、体重 $151\sim197$ kg、雌雄各 2 頭/時点)にツラスロマイシンを単回皮下投与(2.5 mg/kg 体重)し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中ツラスロマイシン濃度を測定した。組織試料は、酸処理を用い、LC-MS/MS 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 11 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓($6.40~\mu g/g$)で認められ、次いで腎臓($5.15~\mu g/g$)及び注射部位周辺筋肉($1.35~\mu g/g$)であった。注射部位に関する組織を除く各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。(参照 46、48、49)

表 11 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度 a n=4 (ug/g)

KII IVII IVII I	1 ~ ~ +			从田顺汉	$\Pi = (\mu s)$	5 /	
試料	投与後時間 (日)						
配件	4	10	18	26	36	46	
肝臓	6.40	6.23	4.45	2.19	1.50	1.21	
腎臓	5.15	3.97	1.43	<0.03~	0.33	0.21	
日加較	0.10	0.01	1.40	1.02	0.00	0.21	
小腸	0.91	0.59	0.31	<0.03~	0.06	<0.03~	
71 71700	0.91	0.59	0.31	0.19	0.06	0.05	
筋肉	0.56	0.27	0.08	<0.03~	< 0.03	< 0.03	
מאתת	0.00	0.41	0.00	0.05		~0.03	
脂肪	0.41	0.41 0.21	0.11	<0.03~	<0.03~	<0.03~	
ЛЕЛЛ	0.41			0.15	0.05	0.03	
注射部位筋肉 b	1.25	0.50	1.67	<0.03~	<0.03~	<0.03~	
(工力) 中门工用从户	1.20	0.50	1.07	0.17	0.03	0.16	
注射部位周辺筋肉 [°]	1.35	0.72	0.93	<0.03~	<0.03~	<0.03~	
	1.50	0.72	0.95	0.31	0.05	0.23	
注射部位 500g相当 ⁴	1.20	0.63	1.04	<0.03~	<0.03~	0.08	
1 전 3 000 전 1 전 1 전 1 전 1 전 1 전 1 전 1 전 1 전 1	1.20	0.05		0.21	0.05	0.08	

a:組織中濃度の平均値を示した。定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均値を算出せず範囲で示した。

定量限界: 0.03 μg/g

- b:注射針刺入位置を中心に 100~104 g 採取
- c:注射部位筋肉採取後の周辺部筋肉を400~404g採取
- d: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それぞれ均一化した後に 1:4 の比率で混合して調整

(2) 残留試験(牛)②

牛(ホルスタイン種去勢雄及び交雑種雌、4~8か月齢、体重 151~194 kg、去勢雄及び雌各 2 頭/時点)にツラスロマイシンを単回皮下投与(2.5 mg/kg 体重)し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中ツラスロマイシン濃度を測定した。組織試料は、酸処理を用い、LC-MS/MS 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 12 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓(7.78 μg/g)で認められ、次いで腎臓(7.12 μg/g)及び注射部位周辺筋肉(1.21 μg/g)であった。各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。(参照 46、49、50)

表 12 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度 a n=4 (μg/g)

試料	投与後時間 (日)						
nt//f	4	10	18	26	36	46	
肝臓	7.78	6.37	4.10	2.53	1.65	1.01	
腎臓	7.12	3.40	1.93	0.78	0.51	0.34	
小腸	1.13	0.73	0.52	0.19	0.15	0.08	
筋肉	0.90	0.32	0.12	0.04	<0.03	<0.03	
脂肪	0.30	0.24	0.21	0.08	<0.03~ 0.18	<0.03	
注射部位筋肉 ^b	1.01	0.73	0.37	0.34	<0.03~ 0.04	<0.03~ 0.48	
注射部位周辺筋肉°	1.21	0.50	0.28	0.22	<0.03~ 0.04	<0.03~ 0.09	
注射部位 500 g 相当 d	0.91	0.53	0.29	0.21	<0.03~ 0.03	<0.03~ 0.14	

a:組織中濃度の平均値を示した。定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均値を算出 せず範囲で示した。

定量限界: 0.03 μg/g

- b:注射針刺入位置を中心に 100~104 g 採取
- c:注射部位筋肉採取後の周辺部筋肉を400~404g採取
- d: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それぞれ均一化した後に 1:4 の比率で混合して調整

(3) 残留試験(豚)①

豚(LWD 系、 $3\sim4$ か月齢、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13に示した。

表 13 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)

			投与後時	間(日)		
組織	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 a	< 0.03	31.25	13.74	10.40	6.63	5.38
注射部位周辺筋肉 b	< 0.03	5.41	1.74	1.35	0.95	0.36
注射部位 500 g 相当 c	< 0.03	8.91	4.46	2.76	1.89	1.63

定量限界: 0.03 μg/g

a:注射針刺入位置を中心に100~104g採取。

b:注射部位筋肉採取後の周辺筋肉を400~404g採取。

c: 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($31.25~\mu g/g$)で認められ、次いで注射部位 500~g 相当($8.91~\mu g/g$)、腎臓($8.64~\mu g/g$)、注射部位周辺筋肉($5.41~\mu g/g$)及び肝臓($2.21~\mu g/g$)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~g 程には全て投与 2~g 日後の 2~g 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 2~g 日後には 2~g 0.7 2~g 0.8 2~g 0.8 2~g 0.7 2~

(4) 残留試験(豚)②

豚(3~4 か月齢、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 14 に示した。

表 14 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=6 ($\mu g/g \pm 標準偏差$)

組織	投与後時間(日)					
补土剂权	対照	5	12	18	25	36
肝 臓	<lloq< td=""><td>1.7 ± 0.3</td><td>0.96 ± 0.13</td><td>0.73 ± 0.17</td><td>0.28 ± 0.04</td><td>0.15 ± 0.04</td></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 a	<lloq< td=""><td>2.3 ± 0.3</td><td>1.5 ± 0.6</td><td>1.1 ± 0.3</td><td>0.5 ± 0.4</td><td>0.6 ± 0.2</td></lloq<>	2.3 ± 0.3	1.5 ± 0.6	1.1 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.2
腎 臓	<lloq< td=""><td>2.9 ± 0.5</td><td>1.2 ± 0.2</td><td>0.8 ± 0.3</td><td>0.31 ± 0.07</td><td>0.17 ± 0.06</td></lloq<>	2.9 ± 0.5	1.2 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.31 ± 0.07	0.17 ± 0.06
筋肉	<lloqb< td=""><td>0.44 ± 0.15</td><td>$0.095 \pm$</td><td>0.07 ± 0.04</td><td>$0.035\pm$</td><td>$0.018\pm$</td></lloqb<>	0.44 ± 0.15	$0.095 \pm$	0.07 ± 0.04	$0.035\pm$	$0.018\pm$
加 约 ~	LLOQ" 0.44±0.15	0.015	0.07 - 0.04	0.019	0.007	

皮膚/脂肪	<lloqb< th=""><th>0.99+0.06</th><th>0.11 ± 0.05</th><th>0.06+0.02</th><th>$0.02 \pm$</th><th>$0.015 \pm$</th></lloqb<>	0.99+0.06	0.11 ± 0.05	0.06+0.02	$0.02 \pm$	$0.015 \pm$
区)胃/阳别	<pre><ptoms< pre=""></ptoms<></pre>	0.23±0.06	0.11 ± 0.05	0.06±0.03	0.009	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。)

a:筋膜と下層の筋肉を含め約500gを採取

b: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($2.9~\mu g/g$)で認められ、次いで注射部位($2.3~\mu g/g$)及び肝臓($1.7~\mu g/g$)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 $0.5~\mu g/g$ 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。(参照 15)

3. 遺伝毒性試験

ツラスロマイシンの遺伝毒性に関する各種の $in\ vitro$ 及び $in\ vivo$ 試験の結果を表 15 にまとめた。(参照 $26\sim30$)

表 15 ツラスロマイシンの遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 a	Salmonella typhimurium	0.02, 0.1, 0.5, 2.0, 5.0, 10, 50 µg(力価)/plate (一S9)	陰性 ^b
		TA1535 、TA1537 、 TA98、TA100、	0.02, 0.1, 0.5, 2.0, 5.0, 10, 50 µg(力価)/plate (+S9)	陰性°
		Escherichia coli	0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5.0, 15 µg(力価)/plate (一S9)	陰性d
		WP2 uvrA	0.15, 0.5, 1.5, 5.0, 15, 50 µg(力価)/plate (+S9)	陰性 e
	染色体異常試験 a	ヒト末梢血リンパ球	608, 812, 1,084, 1,450, 1,810 µg(力価)/mL (-S9; 3hr+21hr)	陰性 f
			1,450, 1,810, 2,260, 2,820, 3,520 µg(力価)/mL (+S9; 3hr+21hr)	陰性 g
			198, 248, 608, 1,084 μg(力価)/mL(-S9;24 hr)	陰性 h
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 (Hprt 遺伝子)	500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000 μg(力価)/mL (- S9; 5 hr+7 days)	陰性i
			500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000 µg(力価)/mL (+ S9;5 hr+7 days)	陰性i
			5,000, 6,000 μg(力価)/mL (+S9; 5 hr+7 days)	陰性 i
		L5178Y マウスリンパ	100, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 µg(力価)/mL(一S9)	陰性 k

		腫細胞(Tk 遺伝子)	300, 325, 350, 400, 425, 450, 475, 500 µg(力価)/mL(一S9)	陰性1
			400, 500, 600, 700, 800, 900, 950, 1,000 µg(力価)/mL (+S9)	陰性 m
in vivo	小核試験 a	ラット骨髄細胞	500, 1,000, 2,000 mg(力価)/kg 体重/日, 3 日間強制経口投与、 最終投与 24 時間後に骨髄細胞 採取	陰性

±S9: 代謝活性系存在下又は非存在下

- a: ツラスロマイシン A を投与。用量もツラスロマイシン A としての用量。
- b 2 μg(力価)/plate(TA1535)、5 μg(力価)/plate(TA1537、TA98、TA100)、10 μg(力価)/plate(E. coli)以上の用量で菌の生育阻害が認められた。
- c 5 μg(力価)/plate(TA1535、TA100)、10 μg(力価)/plate(TA1537、TA98)、50 μg(力価)/plate(E. coli) 以上の用量で菌の生育阻害が認められた。
- d 5 μg(力価)/plate(TA1535、TA1537、TA98、TA100)、15 μg(力価)/plate(E. coli)以上の用量で 菌の生育阻害が認められた。
- e 5 μg(力価)/plate(TA1535、TA100)、15 μg(力価)/plate(TA1537、TA98、E. coli)以上の用量で 菌の生育阻害が認められた。
- f 1,810 μg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 50%に低下した。
- g 3,520 μg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 56%に低下した。
- h 1,084 μg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 66 %に低下した。
- i 2,000 ug(力価)/mL以上では細胞毒性が認められた。
- j いずれの用量においても細胞毒性は認められなかった。
- k 300 µg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が50%に低下した。
- 1 425 μg(力価)/mL以上では溶媒対照と比較して細胞生存率の著しい低下が認められた。
- m 800 µg(力価)/mL以上では溶媒対照と比較して細胞生存率の著しい低下が認められた。

上記のように、in vitro 試験においては復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験のいずれも代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示し、げっ歯類を用いた in vivo の小核試験でも陰性であった。

以上のように、*in vitro* 及び *in vivo* の複数の試験でいずれも陰性であることから、食品安全委員会はツラスロマイシンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

4. 急性毒性試験

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 22では単回投与で死亡は認められなかったが、30 mg(力価)/kg 体重 22では全例が死亡した。 (参照 16)

-

²² ツラスロマイシン A としての用量

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群 23) 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 24 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)

5. 亜急性毒性試験

(1)1か月間亜急性毒性試験(ラット)

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 ²⁵) による 1 か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、 $200 \,\mathrm{mg}$ (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/日と考えられた。(参照 18)

(2) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

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 か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。(参照 19)

^{23 30} mg/kg 体重の静脈投与については1頭

²⁴ ツラスロマイシン A としての用量

²⁵ ツラスロマイシンAとしての用量

また、本試験の衛星群 26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か月間亜急性毒性試験(イヌ)

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、15 及び 50 mg(力価)/kg 体重/日 27)による 1 か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。

一般状態では、対照群を含め軟便が認められたが、 $50 \,\mathrm{mg}$ (力価)/kg 体重/日 26 群の 3 例で頻度が高かった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、心電図、眼検査、尿検査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、50 mg(力価)/kg 体重/日 26 群の雄で ALT 及び AST の上昇、雌で AST の上昇が認められ、雄では総タンパク質及びグロブリンの軽度の低値が認められた。

臓器重量では、50 mg(力価)/kg 体重/日 ²⁶ 群の雌で腎臓の絶対及び比重量に高値が認められた。

血圧では、50 mg(力価)/kg 体重/日 26 群の雄で低下がみられた。

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 15 mg(力価)/kg 体重/日 26 と考えられた。(参照 20)

(4) 3か月間亜急性毒性試験(イヌ)

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、5.7、17.0 及び 56.7 mg(力価)/kg 体重/日)による 3 か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。なお、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、 $56.7 \, \text{mg}$ (力価)/kg 体重/日群の1例が誤投与により死亡した他に死亡例は認められなかった。

一般状態では、対照群を含め軟便が認められたが、56.7 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄で頻度が高かった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、血圧及び心電図に投与に起因する影響は認められなかった。

眼検査では 17.0 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄各 1 例で、限局性で片側性の小さな銀色点が複数、網膜の壁紙(タペタム)結合部付近に認められたが、この所見に対応する病理組織学的異常は認められなかった。また、この変化は対照群を含め、他の投与群では認められなかった。

_

²⁶ 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

²⁷ ツラスロマイシン A としての用量

血液学的検査及び尿検査では、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、 $17.0 \,\mathrm{mg}$ (力価)/kg 体重/日群の雌 1 例で AST、 $56.7 \,\mathrm{mg}$ (力価)/kg 体重/日群の雌雄で ALT 及び AST の上昇が認められた。

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では特に投与に起因する影響は認められなかった。投与終了後、9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。投与終了時の肺組織中のツラスロマイシン濃度は、高用量群でより高かった。

以上より、本試験における NOAEL は 5.7 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 21)

6. 慢性毒性試験

(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)

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、2、5 及び 25 mg(力価)/kg 体重/日)による 1 年間慢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。なお、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。

一般状態では、投与群で散発的な流涎が認められたが、5 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群でわずかに頻度が高く、特に雌で顕著であった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、血圧、心電図、眼検査、血液学的検査及び尿 検査に、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査は投与 12、31、85、176、273 及び 357 日後に行われており、25 mg(力価)/kg 体重/日群の雌で ALT 及び AST の上昇が認められた。雄においては AST が投与 85 日後以降に上昇傾向を示し、投与 176 日後で有意であった。

臓器重量では、25 mg(力価)/kg 体重/日群で精巣の絶対及び比重量の増加が認められた。

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、5 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で認められた散発的な流涎をもとに、本試験における NOEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。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、本試験で毒性影響と認められる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の変化で、NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日であると判断された。(参照 22)

なお、25 mg(力価)/kg 体重/日群の初回投与及び1年間の投与終了後24時間のAUCの比較では、1年間の投与終了時で6倍程度高い値が認められ、長期投与による蓄積が認められたが、2 mg(力価)/kg 体重/日群では初回及び1年間の投与終了後の血漿中濃度はともに低く、蓄積は確認されなかった。投与終了時の肺組織中のツラスロマイシン濃度は、投与量順に0.75、4.02及び321 μg(力価)/gで高投与量群でより高かったが、先の

3か月間亜急性毒性試験の知見と比較してさらなる蓄積は認められなかった。

7. 発がん性試験

発がん性試験については実施されていない。

8. 生殖発生毒性試験

(1) 二世代繁殖毒性試験(ラット)

ラット (SD 系) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0,15,50 及び $100 \,\mathrm{mg}(力 \,\mathrm{mg})$ (加)/kg 体重/日) による二世代繁殖毒性試験を実施した。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施した。

 F_0 世代では、雌雄各 30 匹/群に交配開始前に最低 70 日間投与し、さらに交配、妊娠、ほ育期間を通じ、 F_1 離乳後の剖検時まで投与した。 F_1 世代は離乳時に雌雄各 30 匹/群を交配のため選抜した。 F_1 動物には F_0 と同様に交配開始前に最低 70 日間投与し、さらに交配、妊娠及びほ育期間を通じ、 F_2 離乳後の剖検時まで投与した。 F_2 児動物は離乳時に剖検した。

一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。体重増加抑制が、 F_0 及び F_1 世代の 100 mg(力価)/kg 体重/目群の雄で散発的に認められ、雌では F_1 世代の 50 mg(力価)/kg 体重/目群で妊娠 $0\sim4$ 目、100 mg(力価)/kg 体重/目群で妊娠 $0\sim20$ 目に認められた。摂餌量は、 F_0 及び F_1 世代の 100 mg(力価)/kg 体重/目群の雄で散発的に低下が認められた。血液生化学的検査は F_0 世代の投与 9 及び 18 週で実施されたが、総タンパク質の低値が 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与 9 及び 18 週並びに 10 BUN の低値が 10 Mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与 10 BUN の低値が 10 Mg 体重/日以上投与群の雄の投与 10 BUN の低値が 10 Mg 体重/日以上投与群の雄の投与 10 BUN の低値が 10 Mg 体重/日以上投与群のなりと 10 BUN の機能によりにおいても肝臓のとすを対象を含め検査したいずれの臓器にも異常は認められなかった。

繁殖に関する影響のパラメータ(受胎率、交尾率、同居から交尾までの日数、妊娠率、分娩率及び発情周期)には、 F_0 及び F_1 ともに投与の影響は認められなかった。

 F_1 及び F_2 新生児の性比、生存出生児数、分娩後生存率及び性成熟までの日数に投与の影響は認められなかった。離乳時の F_1 及び F_2 児の剖検及び臓器重量に被験物質の投与に起因する影響は認められなかった。

本試験における親動物の一般毒性についての LOAEL は 15~mg(力価)/kg 体重/日、生殖発生毒性に対する NOAEL は本試験における最高用量である 100~mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 23)

(2)発生毒性試験(ラット)

ラット (SD 系、22 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、15、100 及び 200 mg(力価)/kg 体重/日) による発生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。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 17 日まで行い、妊娠 20 日に帝王切

開した。対照群にはクエン酸媒体を投与した。

母動物に死亡は認められず、一般状態でも投与に起因する影響は認められなかった。 $100 \, \mathrm{mg}$ (力価)/kg 体重/日以上投与群で、体重減少はみられなかったが、妊娠 $6 \sim 9$ 及び $9 \sim 12$ 日の摂餌量の減少が認められた。

試験実施機関の背景データの範囲内の変化ではあったが、100 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で、総吸収胚率、着床後胚死亡率の有意な増加及び一腹当たり生存胎児率の有意な低下が認められた。15 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で雌雄の胎児体重の有意な低下がみられた。黄体数、着床前胚死亡数、着床数及び性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察においても奇形や変異の発現率に投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験の母動物に対する NOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日、胎児に対する LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。(参照 24)

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、22 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 50 mg(力価)/kg 体重/日) による発生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。被験物質の投与は、妊娠 7 日から 20 日まで行い、妊娠 29 日に帝王切開した。対照群にはクエン酸媒体を投与した。

一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。50 mg(力価)/kg 体重/日群で、体重減少はみられなかったが、妊娠 $7 \sim 10$ 日の摂餌量の減少が認められた。

生存胎児数、早期/後期吸収胚数、着床数、黄体数、胎児体重及び胎盤重量に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察においても奇形や変異の発現率に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は本試験における最高用量である 50 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。(参照 25)

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度

ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種のうち、Escherichia coli、Proteus mirabilis、Enterococcus spp.、Lactobacillus spp.、Bacteroides spp.、Fusobacterium spp.、Peptostreptococcus spp.、Bifidobacterium spp.、Clostridium spp.、Eubacterium lentum それぞれ 10 菌株について測定されたツラスロマイシンに対する MIC は表 16 のとおりであった。(参照 31)

表 16 MIC の要約

菌種	菌株数	1/100 接種濃度		標準接種濃度	
		$(10^{4-7} { m CH})$	FU/spot)	$(10^{6-9} \mathrm{C})$	FU/spot)
		MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_{50}	MIC_{90}
Escherichia coli	10	2	4	4	4
Proteus mirabilis	10	>128	>128	>128	>128
Enterococcus spp.	10	1	4	2	8
Lactobacillus spp.	10	4	128	4	128
Bacteroides spp.	10	64	>128	64	>128
Fusobacterium spp.	10	2	4	2	4
Peptostreptococcus spp.	10	16	128	32	>128
Bifidobacterium spp.	10	0.5	8	1	16
Clostridium spp.	10	16	32	32	32
Eubacterium lentum	10	16	>128	32	>128

調査された範囲では Bifidobacterium spp.が最も感受性が高い細菌種であり、その 10^{6-9} CFU/spot における MIC_{50} 値は $1~\mu g/mL$ であった。

(2) in vitro gut model における感受性細菌の最小発育阻止濃度 (MIC)

 $2\sim20\,\mu\text{g/mL}$ のツラスロマイシンを Cooked meat 培地に加え、適当な塩濃度、約 pH 2 の条件下でペプシン処理し、さらに約 pH 7 に調整し、胆汁酸塩及びパンクレアチン処理することにより、ヒト消化管内の食物の通過をシミュレートした溶液に、 Bifidobacterium 及び Fusobacterium (それぞれ 2 菌株)を約 10^{5-6} CFU/mL で加え、約 35 °Cで 18 時間培養したときの菌の生存状態を検討した。この擬似消化管溶液中に おいては、 $20\,\mu\text{g/mL}$ までのツラスロマイシンは細菌の増殖に影響を与えなかった。(参照 32、33)

(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

ヒト6名(男女各 3名)から採取された糞便を混合し $0.01\,\mathrm{M}$ の $\mathrm{CaCl_2}$ に $1/150\sim1/5$ で希釈して滅菌した溶液に、 $25\,\mathrm{ppm}$ の $^{14}\mathrm{C}$ 標識ツラスロマイシンを添加した時の糞便 に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性は $1/150\,$ 希釈では約88%であったが濃度とともに減少し、 $1/5\,$ 希釈では $47\,\%$ に低下した。 $1/5\,$ 希釈における吸着係数 Kd は $8.5\,$ と計算された。(参照34)

また、別の試験において、健常男性 4名から採取された糞便を混合し 0.01 M の $CaCl_2$ で 1/10 に希釈して滅菌した溶液に、 14 C 標識ツラスロマイシンを添加した時の糞便に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。この試験においてはさらに 20 及び 37 $^{\circ}$ C における結合活性の差についても検討した。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性は 20 $^{\circ}$ Cで約 37~43 $^{\circ}$ 28° $^{\circ}$ Kd=17、37 $^{\circ}$ C $^{\circ}$ 24~28 % $^{\circ}$ Kd=32 とされた。

この条件では、ツラスロマイシンはヒトの体温に近い 37 ℃でヒト糞便溶液に対しより高い結合活性を示した。(参照 35)

-

²⁸ 添加 4、20 及び 24 時間時点の 3 点の値。

(4) 糞便と pH の細菌の増殖に対する影響

ミクロタイターブロス法($0.031\sim128~\mu g/mL$ のツラスロマイシンを含み、約 pH 7.1 又は 7.4 及び約 pH 6.5 に調整された培養培地並びに 3% 集便懸濁培地を 96 穴マイクロタイタープレートに満たし、 5×10^5 CFU/mL 菌液を各穴に添加し培養)により、種々の濃度のツラスロマイシンを含んだ培地及び糞便懸濁培地で 3 種 (E.~coli, Enterococcus, Bifidobacterium; 各 4 菌株)の細菌を培養し、MIC を測定した。さらに各プレート穴中の培養液を寒天培地に移植し、寒天培地上にコロニーが得られなかった元のタイタープレートに添加されていたツラスロマイシン濃度を増殖阻止濃度(CPG)とした。CPGはタイタープレートにおける培養による静菌的な作用によって増殖が認められなかった場合でも、抗菌剤を含まない寒天培地における培養によって発育することが想定され、MIC よりも高い値となると考えられる。

全ての菌で培地培養後の CPG よりも糞便懸濁培地培養後の CPG が高い値を示し、糞便懸濁培地では抗菌活性が低下することが示唆された。特に、先の MIC_{50} 検討試験において最も感受性の高かった Bifidobacterium については MIC が 0.5、0.5、0.5、0.5 を 0.5 を

また、Bifidobacterium の pH については 7 よりも 6.5 において、 $in\ vitro$ の MIC が 4 倍程度の活性低下を示した(表 17)。(参照 36)

Fusobacterium については 10 菌株について pH の影響が検討されたが、 MIC_{50} は 2 (pH7) から 8 (pH6.6) に変化し、4 倍の低下が認められた。(参照 37)

マクロライド系抗生物質は非イオン型の時に細菌細胞によく取り込まれることが知られており、一般にアルカリ性で抗菌作用が増強される。逆に酸性側の pH においては抗菌作用が低下することが知られており、ツラスロマイシンは NH 基を 2 つ有するため、この傾向が強いと推定されている。

表 17

	Esci	herichia coli	Enterococcus		Bifidobacterium	
	平均	範囲	平均	範囲	平均	範囲
MIC (pH7.1 or 7.4)	5	4~8	6	4~8	4.3	≦0.031∼16
MIC (pH6.5)	128	128~>128	128	128~>128	16.3	$0.062 \sim 64$
培地 CPG (pH7.1 or 7.4)	68	8~>128	14	4 ∼ 32	7.0	$0.125 \sim 16$
培地 CPG(pH6.5)	128	128~>128	128	128~>128	18.3	$0.125 \sim 64$
糞便懸濁培地 CPG (pH7.1 or 7.4)	128	128~128	128	128~>128	40.5	2~>128
糞便懸濁培地 CPG (pH6.5)	128	>128	128	>128	40.0	8~>128

平均 CPG の算出に際しては>128 は 128 として扱われた

(5) 豚における in vivo の知見

Salmonella enterica serovar Typhimurium(ST)で豚を攻撃後、10 又は15 mg/kg

体重のツラスロマイシンを単回筋肉内投与し、投与後 28 日までの糞を採取した。本試験の ST 株の MIC は $1.56\,\mu g/mL$ であったが、各投与群とも対照群との間で糞中のサルモネラ排出量に影響は認められなかった。(参照 38)

投与後3日間の豚の糞中のツラスロマイシン濃度は、2.5 mg/kg 体重の筋肉内投与において $10\sim70 \mu\text{g/g}$ であることが確認されており、ツラスロマイシンは豚の消化管内では著しく抗菌活性が低下することが示唆された。(参照 13)

これらのように、*in vitro* の試験において、ツラスロマイシンは糞便等への吸着が示唆され、実際 *in vitro* の抗菌活性は糞便等の存在下では低下した。pH についても、特性上、生体内の pH 条件下では *in vitro* の MIC 測定試験で認められたものよりも抗菌活性が低下する可能性が高いと思われる。さらに、豚の試験において、攻撃試験時の Salmonella 排泄に *in vitro* で求められた MIC の数十倍と推定される濃度のツラスロマイシン存在下でも影響は認められておらず、*in vitro* において示された種々の要因による抗菌活性低下は *in vivo* においても認められることが示唆された。

10. その他の特殊試験(皮膚感作試験)

モルモット(10 匹)にプロピレングリコールに溶解した 5%のツラスロマイシン、プロピレングリコール溶解 5%ツラスロマイシンとフロイント完全アジュバントのエマルジョン及びフロイント完全アジュバントのみをそれぞれ皮下接種し、1週間後にプロピレングリコールで湿らせたツラスロマイシンを、投与部位をカバーするようにパッチで1日間局所投与した。さらに 2週間後にプロピレングリコールで湿らせたツラスロマイシン、もしくはプロピレングリコールのみで投与部位とは別の部位を攻撃した。最終攻撃 24 及び 48 時間後の評価時点で、9/10 例で陽性反応が認められ、ツラスロマイシンはモルモットにおいて接触感作性物質であることが示唆された。(参照 39)

このモルモットの皮膚で認められたアレルギー反応は細胞性免疫に関するものであるが、食物アレルギーで主として問題となるのは液性免疫で、特にアナフィラキシー等の 重篤な障害をもたらす I 型アレルギーとは性質が異なっている。

経口投与におけるアレルギーについては、動物における種々の経口投与の毒性試験の知見が報告されているが、特にアレルギー様反応は認められていない。ただし、一般に動物におけるアレルギー反応の知見をそのままヒトに外挿することは難しいと考えられている。一方、マクロライド系抗生物質については、ヒト臨床における比較的長い使用歴がある。臨床におけるアレルギー様の副作用として、エリスロマイシンの例では発疹、掻痒、じんましん、血管浮腫等が知られているが、その頻度はまれであると報告されている。さらに、マクロライド系抗生物質間の比較では 15 員環のマクロライド系抗生物質はエリスロマイシンよりもアレルギー様副作用の発生頻度はまれであると報告されている。アレルギーの惹起は用量依存的であると考えられるが、臨床使用と比較して食品を介した暴露量は著しく少ないことが想定され、食品を介して生体にとって問題となるアレルギー反応が生じる可能性は無視できる程度であると考えられる。

11. 人における知見(人におけるマクロライド系抗生物質の影響)

ツラスロマイシンのヒト臨床における使用歴はないが、マクロライド系の抗生物質は 古くからヒト臨床において利用されている。

マクロライド系の抗生物質による重篤な副作用はまれにしか起こらないとされているが、エリスロマイシンでは胆汁うっ滞性肝炎があるとされ、初期の特徴は悪心、嘔吐、腹痛とされている。その他、経口及び静脈内投与で特に高用量の場合には腹痛、悪心、嘔吐及び下痢を呈することがあるとされる。エリスロマイシンについては米国 NTP においてマウスを用いた発がん性試験が実施されているが、発がん性は認められなかったとされている。

また、ツラスロマイシンと同じ 15 員環マクロライドであるアジスロマイシンの臨床 試験及び市販後の副作用調査で頻度が高かったのは血液検査値(特に肝酵素)の変動及 び消化管への影響(下痢、軟便等)であった。(参照 40~43)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 薬物動態及び残留試験について

ツラスロマイシンの対象動物における血漿中半減期は 58~99 時間と比較的緩やかな減少を示し、イヌの 1 年間慢性毒性試験においては 25 mg(力価)/kg 体重/日の投与では投与終了時に投与開始時と比較して AUC の高値が認められ、5 mg(力価)/kg 体重/日の投与では投与開始時との比較は出来なかったが AUC の上昇が示唆された。しかし、2 mg(力価)/kg 体重/日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、肺において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、肺に対する毒性所見は認められなかった。

2. 毒性学的影響について

(1)繁殖毒性及び発生毒性について

生殖発生毒性についてはラットを用いた二世代繁殖毒性試験及びラット、ウサギを用いた発生毒性試験が実施されている。二世代繁殖毒性試験(0、15、50 及び 100 mg(力価)/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、肝臓の絶対及び比重量の減少が F_0 雌雄の全投与群で認められ、 F_1 でも雄の全投与群で比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 15 mg(力価)/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、0、00、00 及び 000 mg(力価)/kg 体重/日)及びウサギ (00、00、00 Mg(力価)/kg 体重/日)及びウサギ (00、00、00 Mg(力価)/kg 体重/日)及びウサギ (00、00 Mg(力価)/kg 体重/日)及びウサギ (00、00 Mg(力価)/kg 体重/日の用量において雌雄の胎児体重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 00 Mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

(2) 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。

ツラスロマイシンは in vitro の復帰突然変異試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験 (CHO/Hprt、L5178Y/Tk) 及び in vivo の小核試験 (ラット骨髄細胞) 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。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。

(3) 毒性学的 ADI について

ツラスロマイシンについては、遺伝毒性及び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と考えられた。亜急性又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血液生化学的検査のいくつかのパラメータの変化で、NOAELは5mg(力価)/kg体重/日であると判断された。

一方、ラットの二世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験において、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が設定できず、いずれもLOAELは15 mg(力価)/kg 体重/日であった。

イヌの1年間慢性毒性試験における NOAEL 5 mg(力価)/kg 体重/日から ADI を設定する場合、安全係数 100 を適用し、0.05 mg/kg 体重/日となる。一方、ラットの二世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験の LOAEL 15 mg(力価) /kg 体重/日から ADI を設定する場合は、通常用いている安全係数 100 に加え、LOAEL を使用することによる追加の安全係数 10 を考慮し、0.015 mg/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0.015 mg/kg 体重/日を採用するのが適当と判断された。

3. 微生物学的影響について

(1) 微生物学的 ADI について

ツラスロマイシンは、次のような *in vitro* における糞便等への結合、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・実施された。また、これらの影響が *in vivo* においても認められる可能性について豚における試験結果を用いて考察された。

- ①肉培地をペプシン及びパンクレアチン処理した溶液では 20 μg/mL までのツラスロマイシンは *Bifidobacterium* 及び *Fusobacterium* の増殖を妨げなかった。
- 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 \mathbb{C} で 50 %未満に低下した。 37 \mathbb{C} では 30%未満に低下した。
- 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。

- ④pH 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。
- ⑤豚において、 $in\ vitro$ の MIC が $1.56\ \mu g/mL$ のサルモネラが、少なくとも数十 $\mu g/g$ 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。

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た。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系抗生物質、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た。さらに、豚の試験において、*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た。

微生物学的影響について VICH ガイドライン 36 (R2) 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。(参照 54) このことから、ツラスロマイシンについては、微生物学的 ADI を検討することが必要と判断された。

なお、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、控えめにみても 1/10 程度に抗菌活性が低下する ものと考えられた。

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 が求められた。この結果から、MIC_{calc} に 0.00389 mg/mL、結腸内容物に 500 mL/日、微生物が利用可能な経口用量の分画に 90%(吸収率から推定)、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の計算式を用いて微生物学的 ADI を算出した。

ADI (mg/kg 体重/日) =
$$\frac{0.00389 \text{ (mg/mL)} \times 500 \text{ (mL/日)}}{0.9 \times 60 \text{ (kg)}}$$

= 0.036

4. ADI の設定について

毒性学的 ADI は、ラットの二世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験において得られた LOAEL 15 mg(力価)/kg 体重/日に、通常用いている安全係数 100 に加え、さらに追加の 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 ADI は、0.036 mg/kg 体重/日と考えられた。

毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日は、微生物学的 ADI の 0.036 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と考えられた。

5. 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

〈別紙1:ツラスロマイシンの代謝物/分解物等略称〉

カー・ カー・	ノノベロマインンの代謝物の	
略称等	化学名等	構造式
M1	(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-ethyl-3,4,10,13-tetrahydroxy 3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one	H ₃ C H ₃ H ₄ H ₄ H ₄ H ₄ H ₄ H ₄ CH ₃ H ₅ CH ₃ H ₄ H ₄ H ₄ CH ₃ H ₅ CH ₃ H ₄ H ₄ CH ₃ CH ₃ CH ₃ H ₄ CH ₃ CH
M2		H ₃ C NH CH ₃ HO
M3	_	H ₂ C NH CH ₃ HO CH
M4	2-[[(2R,4R,5R,6S,7S,8R)-8-carboxy-7-[[2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]-a-L-ribohexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-2,4,6-trimethyl-5-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-8-D-xylohexopyranosyl]oxy]nonyl] amino]-1,2,6,7-tetradeoxy-D-manno-heptitol	H ₃ C H ₃ H ₄ H ₅ C H ₅ H ₇
M5	_	H ₂ C NH CH ₃ H ₂ C HO CH ₃ H CH ₃

M6	_	H ₂ C H ₂ C H ₃ C H ₄ C H ₅ C H ₆ C H ₇ C H
M7		H ₂ C H ₃ H H H CH ₃ H CH ₃ H CH ₃ H CH ₃ CH
M8	_	H ₃ C NH CH ₃ HO CH
M9	_	H ₃ C NH CH ₃ H H CH ₃ OH H CH ₃ H CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃ H CH ₃ CH
M10		H ₃ C NH CH ₃ HO CH

〈別紙2:検査値等略称〉

略称	名称
ADI	Acceptable Daily Intake: 一日摂取許容量
ALT	Alanine Aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the blood concentration time Curve: 血漿中薬物濃度曲線下面積
BUN	Blood Urea Nitrogen: 血液尿素窒素
СНО	Chinese Hamster Ovary: チャイニーズハムスター卵巣由来
C_{max}	Maximum plasma concentration:最高血(漿)中濃度
EM(E)A	European Medicines (Evaluation) Agency: 欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration: 米国食品医薬品庁
JECFA	The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	Liquid Chromatograph - Mass Spectrometry: 液体クロマトグラフィータンデム質量分析計
LSC	Liquid Scintillation Counter: 液体シンチレーションカウンター
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect Level:最小毒性量
LOD	Limit of Detection:検出限界
MIC	Minimum Inhibitory Concentration: 最小発育阻止濃度
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level: 無毒性量
NOEL	No-Observed-Effect Level: 無作用量
NTP	National Toxicology Program: 米国国家毒性プログラム
T_{max}	Time-to-Maximum: 最高血(漿)中濃度到達時間
T _{1/2}	Elimination Half-Life: 消失半減期
VICH	Veterinary International Conference on Harmonization: 動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

〈参照〉

- 1. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料 1(未 公表)
- 2. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料44; [Study # 1530N-60-00-359] (未公表)
- 3. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 45; [Study # 1530N-60-00-363](未公表)
- 4. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 46; [Study # 1530N-60-00-362](未公表)
- 5. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料48; [Study # 1535N-60-99-294] (未公表)
- 6. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 47; [Study # 1576N-60-00-209](未公表)
- 7. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 39; [Study # 1535N-60-99-296](未公表)
- 8. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 39; 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚におけるツラスロマイシンの血漿中および肺組織中薬物動態(未公表)
- 9. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン:添付資料40;吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚におけるツラスロマイシンの生物学的利用能(未公表)
- 10. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 51; [Study # 1521E-60-01-194](未公表)
- 11. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 41; 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚における C¹⁴ツラスロマイシンの残留消長試験 (未公表)
- 12. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 42; 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚における C¹⁴ツラスロマイシンの組織中代謝分析試験(未公表)
- 13. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 43; 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚における C¹⁴ツラスロマイシンの組織および排泄物の代謝分析試験(未公表)
- 14. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 45; 残留試験に関する資料 PC-5145の豚における国内残留試験(未公表)
- 15. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 46; 残留試験に関する資料 CP-472,295(e)の豚における海外残留試験(未公表)
- 16. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 16; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295 のラットにおける単回経口および静脈内投与毒性試験(未公表)
- 17. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 17; 毒

- 性および安全性に関する資料 CP-472,295 のビーグル犬における単回経口および静脈内投与毒性試験(未公表)
- 18. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 18; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295 の Sprague-Dawley 系ラットにおける 1 か月間経口毒性試験(未公表)
- 19. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 20; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)の Sprague-Dawley 系ラットにおける 3 か月間経口毒性試験(未公表)
- 20. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 19; 毒性および安全性に関する資料 ビーグル犬における CP-472,295 の 1 か月間経口毒性試験(未公表)
- 21. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 21; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のビーグル犬における 3 か月間経口毒性試験(未公表)
- 22. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 22; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のビーグル犬における 1 年間経口毒性試験(未公表)
- 23. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 25; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のラットにおける経口(強制) 投与二世代生殖毒性試験(未公表)
- 24. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 23; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のラットの催奇形性試験(未公表)
- 25. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 24; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のウサギの催奇形性試験(未公表)
- 26. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 26; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295 の細菌を用いた復帰突然変異試験(未公表)
- 27. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 27; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295のヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro*染色体異常試験(未公表)
- 28. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 28; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e) マウスリンパ腫 L5178YTK+/- 細胞を用いた前進突然変異試験(未公表)
- 29. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料 29; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)の CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験(未公表)
- 30. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン: 添付資料30; 毒性および安全性に関する資料 CP-472,295 のラット骨髄細胞を用いた小核試験(未公表)
- 31. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 30 [Study # 1671N-03-00-217](未公表)

- 32. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 32; [Study # 1671N-03-01-231](未公表)
- 33. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 33; [Study # 1671N-03-01-240](未公表)
- 34. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 34; [Study # 1A72N-60-00-203](未公表)
- 35. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 35; [Study # 53056/54866](未公表)
- 36. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 36; [Study # 1671N-03-01 -226](未公表)
- 37. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 37; [Study # 1671N-03-01-232](未公表)
- 38. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料38; [Study#98-RJY-002] (未公表)
- 39. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請 書 ツラスロマイシン:添付資料 19; [Study # 00-1507-24](未公表)
- 40. 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
- 41. 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
- 42. 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
- 43. 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
- 44. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR), Tulathromycin (modification of the microbiological ADI and MRLs in bovine and porcine species), 2015
- 45. 食品安全委員会:「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 18 年 3 月 9 日付 府食第 182 号)
- 46. ゾエティス・ジャパン株式会社:ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付 資料の概要(非公表)
- 47. ゾエティス・ジャパン株式会社:ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付 資料 12-3:牛、豚、犬及びラット血漿における CP-472,295 (e)の蛋白結合 (未公表)
- 48. ゾエティス・ジャパン株式会社:ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付 資料 15-1: PC-5145 の牛における残留試験 (未公表)
- 49. ゾエティス・ジャパン株式会社:ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付 資料 15-3:PC-5145 の牛における残留試験~牛の臓器・組織中ツラスロマイシン分析 法の確立試験~(未公表)
- 50. ゾエティス・ジャパン株式会社:ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付 資料 15-2: PC-5145 の牛における組織中残留試験(未公表)

- 51. ゾエティス・ジャパン株式会社:ドラクシン KP 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要(非公表)
- 52. ゾエティス・ジャパン株式会社: ドラクシン KP 動物用医薬品製造販売承認申請添付 資料の概要. ドラクシン KP. ゾエティス・ジャパン株式会社 2022, 添付資料 12-4 ; [Study #1576N-60-00-211](未公表)
- 53. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要. ドラクシン KP. ゾエティス・ジャパン株式会社 2022, 添付資料 12-4; [VMSM Report # CM-01-01, 2001](未公表)
- 54. VICH GL36(R2): Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI1