

5、15及び50 mg(力価)/kg 体重/日)ともに認められなかったが、ラットにおいて15 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15 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。

しかしながら、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、前進突然変異試験 (CHO/Hprt、マウスリンフォーマ 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 5 mg(力価)/kg 体重/日であると判断された。

一方、ラットの2世代繁殖毒性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、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を適用し、0.05 mg/kg 体重/日となる。一方、ラットの2世代繁殖毒性試験及び催奇形性試験の LOAEL 15 mg(力価)/kg 体重/日から 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、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

ツラスロマイシンの微生物学的影響について利用可能な知見は、*in vitro* の MIC<sub>50</sub> 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 MIC<sub>50</sub> が求められており、最も低い MIC<sub>50</sub>

が報告されたのは *Bifidobacterium* で、MIC<sub>50</sub> は 1 µg/mL であった。結腸内容物に 220 g、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 60 kg を適用し、JECFA の算定式に当てはめ微生物学的影響を試算すると、

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

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 °C で 50% 未満に低下した。37 °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 µg/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。

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 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、控えめにみても 1/10 程度に抗菌活性が低下するものと考えられる。したがって、抗菌活性の低下を考慮した微生物学的 ADI の試算値は 0.04 mg/kg 体重/日程度と考えられた。

#### 4. ADI の設定について

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いて得られた LOAEL 15 mg(力価)/kg 体重/日に、安全係数として種差 10、個体差 10 の 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 MIC<sub>90</sub> の最も低い値から算出された微生物学的 ADI の試算値は、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：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
EMEA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析計
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NTP	米国国家毒性プログラム
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
VICH	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 C<sup>14</sup> 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 C<sup>14</sup> 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 C<sup>14</sup> 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ヶ月間経口毒性試験(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ヶ月間経口毒性試験(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ヶ月間経口毒性試験(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ヶ月間経口毒性試験(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2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 のラット骨髓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