

動物用医薬品評価書

ツラスロマイシン
(第2版)

2010年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○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
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	5
○要約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	8
7. 開発の経緯及び使用状況等	8
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (牛・吸収)	8
(2) 薬物動態試験 (牛・分布)	9
(3) 薬物動態試験 (牛・代謝物)	9
(4) 薬物動態試験 (牛・排泄)	10
(5) 薬物動態試験 (豚・吸収)	10
(6) 薬物動態試験 (豚・分布)	11
(7) 薬物動態試験 (豚・代謝物)	12
(8) 薬物動態試験 (豚・排泄)	13
2. 残留試験	14
(1) 残留試験 (豚①)	14
(2) 残留試験 (豚②)	15
3. 急性毒性試験	15
4. 亜急性毒性試験	16
(1) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)	16
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)	16
(3) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)	16
(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)	17
5. 慢性毒性試験	18
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	18
6. 発がん性試験	18
7. 生殖発生毒性試験	18

(1) 2世代繁殖毒性試験 (ラット)	18
(2) 催奇形性試験 (ラット)	19
(3) 催奇形性試験 (ウサギ)	20
8. 遺伝毒性試験.....	20
9. 微生物学的影響に関する試験	21
(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	21
(2) <i>in vitro</i> gut modelにおける感受性細菌のMIC.....	22
(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	22
(4) 糞便と pH の細菌の増殖に対する影響	23
(5) 豚における <i>in vivo</i> の知見.....	24
10. その他の特殊試験 (皮膚感作試験)	24
11. ヒトにおける知見 (ヒトにおけるマクロライド系抗生物質の影響)	25
III. 食品健康影響評価.....	25
1. 薬物動態及び残留試験について.....	25
2. 毒性学的影響について.....	25
(1) 繁殖毒性及び催奇形性について	25
(2) 遺伝毒性/発がん性について.....	26
(3) 毒性学的 ADI について.....	26
3. 微生物学的影響について.....	26
(1) 微生物学的 ADI について.....	26
4. ADI の設定について.....	28
5. 食品健康影響評価について.....	28
〈別紙 1 : 検査値等略称〉	29
〈参照〉	30

〈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、関係書類の 接受
2005 年 8 月 4 日	第 106 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2005 年 9 月 26 日	第 35 回動物用医薬品専門調査会
2005 年 10 月 19 日	第 38 回動物用医薬品専門調査会
2005 年 11 月 9 日	第 40 回動物用医薬品専門調査会
2005 年 12 月 16 日	第 42 回動物用医薬品専門調査会
2005 年 12 月 22 日	第 125 回食品安全委員会(報告)
2005 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
2006 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
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

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
2009 年 11 月 26 日	第 311 回食品安全委員会 (要請事項説明)
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 8 月 26 日	から 9 月 24 日 国民からの御意見・情報の募集
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告
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

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)	(2009 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
本間 清一	畑江 敬子	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

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*: 2009年7月9日から

(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
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
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)

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

(2007年2月11日まで)

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

(2007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
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
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〉

(2009年10月1日から)

唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 館田 一博
池 康嘉 津田 修治
今井 俊夫 戸塚 恭一
江馬 眞 細川 正清
桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 茂子
高木 篤也 吉田 敏則

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。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験(牛及び豚)、残留試験(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。

各種動物における毒性試験の結果、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、安全係数として種差 10、個体差 10、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 MIC₅₀ の最も低い値から算出された微生物学的 ADI の試算値は、ヒトの腸管内における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 0.015mg/kg 体重/日を設定した。

I. 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 (No.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-[(プロピルアミノ)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-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-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-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclo-Pentadecan-15-one

ツラスロマイシン B

CAS (No.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-[(プロピルアミノ)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-[(propylamino)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

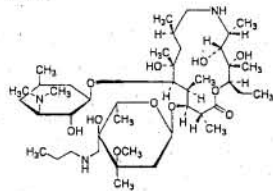
4. 分子式

C₄₁H₇₉N₃O₁₂

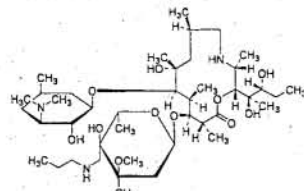
5. 分子量

806.08

6. 構造式



ツラスロマイシン A



ツラスロマイシン B

7. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 1)

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。ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品は、日本における承認はないが、EU 及び米国等で使用されている。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 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。なお、ツラスロマイシンは EMEA (2002 年) 及び FDA (2005 年) においてすでに評価されており、それぞれ 0.011 及び 0.015 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

今回、日本において、豚の細菌性肺炎を適応症とした注射剤の承認申請が行われたものである。

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 (牛・吸収) (参照 2~4)

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

牛 (約 5~6 ヶ月齢、雌及び去勢雄計 18 頭²⁾) 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 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ 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} ³⁾ は 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 65 時間であった。一方、肺組織中濃度は投与 168 時間後に皮下投与で 2.4 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 2.2 $\mu\text{g/g}$ 、投与 360 時間後に皮下投与で 1.2 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 0.7 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 3)

牛 (約 4~7 週齢、雌雄計 18 頭⁴⁾) 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 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ 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} ⁵⁾ は 5.98 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ 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 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 1.5 $\mu\text{g/g}$ 、投与 360 時間後には皮下投与で 0.9 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 0.8 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 4)

(2) 薬物動態試験 (牛・分布) (参照 5)

牛 (約 5~7 ヶ月齢、雌及び去勢雄計 26 頭⁶⁾) に ¹⁴C 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⁷⁾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 $\mu\text{g eq/g}$ 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。

(3) 薬物動態試験 (牛・代謝物) (参照 6)

薬物動態試験 (牛・分布) で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定を

¹ 無投与対照群 6 頭を含む。

² 無投与対照群 2 頭を含む。

³ C_0

⁴ 無投与対照群 2 頭を含む。

⁵ C_0

⁶ 無投与対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

⁷ 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。

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であったが、その含有量は最大で糞中の約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(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。

(4) 薬物動態試験(牛・排泄) (参照7)

牛(約5~7ヶ月齢、雌及び去勢雄計10頭⁸⁾)に¹⁴C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1~4、14、24、35及び47日⁹⁾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。

(5) 薬物動態試験(豚・吸収) (参照8~10)

豚(約2~3ヶ月齢、雌雄各21頭¹⁰⁾)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¹¹⁾、 C_{max} は0.58 µg/mL、 $T_{1/2}$ は91時間¹²⁾であった。一方、肺組織中の T_{max} は24時間、 C_{max} は3.47 µg/g、 $T_{1/2}$ は142時間であった。(参照8)

豚(約2~3ヶ月齢、雌雄各11頭¹³⁾)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。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 µg/mL、 $T_{1/2}$ (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} ¹⁴⁾は9.68 µg/mL、 $T_{1/2}$ (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)

⁸⁾ 無投与対照群雌及び去勢雄各1頭を含む。

⁹⁾ 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。

¹⁰⁾ 無投与対照群3頭を含む。

¹¹⁾ 2つの外れ値(投与4時間後及び投与12時間後)を除いて算定。

¹²⁾ 試料採取期間が最も長い投与群から算定。

¹³⁾ 無投与対照群各1頭を含む。

¹⁴⁾ C_0

豚(交雑種、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 µg/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 µg/gであり、経口投与では3例(3/6)から検出され0.13 µg/g¹⁵⁾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/g¹⁶⁾であった。(参照10)

(6) 薬物動態試験(豚・分布) (参照11)

豚(約2~3ヶ月齢、雌及び去勢雄計18頭¹⁷⁾)に¹⁴C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¹⁸⁾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腎臓で最も高く、次いで肝臓、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1)。

¹⁵⁾ 3頭の定量下限値以下の値を0として計算。

¹⁶⁾ 2頭の定量下限値以下の値を0として計算。

¹⁷⁾ 無投与対照群2頭を含む。

¹⁸⁾ 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。