

ツラスロマイシンの諸外国における評価状況について

【現状】

ツラスロマイシン半合成のマクロライド系抗生物質で2種の構造異性体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たんぱく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。本剤は、国内における承認はないが、米国、欧州等でウシ、ブタの細菌性肺炎の治療を目的として使用されている。FDA(2005年)、EMEA(2003年)においてすでに評価されており、それぞれ15、10.97 µg/kg 体重/日のADIが設定されている。

表.1 ツラスロマイシンの各国における承認状況

国名	承認年	対象動物
米国	2005	ウシ、ブタ
EU	2003	ウシ、ブタ
日本	—	

【諸外国における評価状況】^{1), 2), 3)}

当該物質については、EMEAでは、2002年に評価を実施し、in vitroでのヒトの腸内フローラへの影響から、10.97 µg/kg 体重/日のADIが設定されている。

一方、FDAにおいては、2005年に評価を実施し、ラットの発生毒性試験のNOAELに基づき15 µg/kg 体重/日のADIが設定されている。

JECFAにおいては、評価は実施されていない。

【EMEAの評価】^{1), 2)}

ADME、急性、亜急性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響確認試験の結果から考察を行っている。発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性がないこと、マクロライド系抗生物質で発がん性は知られていないことから、発がん性のリスクはないとしている。毒性学的ADIはイヌ及びラットの3ヵ月亜急性毒性におけるNOAEL 5mg/kg 体重/日に安全係数100を用いて0.05mg/kg 体重/日と設定している。一方、微生物学的ADIは調査されたヒト腸内細菌のMIC₅₀の幾何平均10%信頼下限値にCVMPの算出式を用いADI 10.97 µg/kg 体重/日と設定し、最終的にこちらを採用している。

【FDAの評価】³⁾

ADME、急性、亜急性、慢性毒性(イヌ1年)、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響確認試験の結果から考察を行っている。発がん性試験は実施されていない。毒性学的ADIはラットの発生毒性におけるNOAEL 15mg/kg 体重/日に安全係数1000を用いて15 µg/kg 体重/日と設定している。一方、微生物学的ADIは詳細は明らかにされていないが3mg/ヒト/日と設定し、最終的に毒性学的ADIを採用している。

【FDA、EMEA及びJECFAの評価の比較】

表.2 ADIの設定根拠の比較

ADI設定根拠	FDA	EMEA	JECFA
試験	発生毒性試験	ヒトの腸内細菌への影響	-
対象	ラット	MIC ₅₀ 幾何平均の10%信頼下限	-
NOEL or MIC ₅₀	15 mg/kgbw	3.74 µg/ml	-
SF	1000	CVMP 計算式	-
ADI	15 µg/kgbw/day	10.97 µg/kgbw/day	-

表. 3 FDA, EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMEA	JECFA
急性		LD50 >2000 mg/kgbw ラット:経口 >2000 mg/kgbw イヌ:経口 Maximum non-lethal dose 10mg/kg ラット, イヌ:静注 2000mg/kg までの経皮投与で死亡せず(ウサギ)	
亜急性	ラット:経口 90日 0, 5, 15, 100mg/kgbw/day NOEL 15 mg/kgbw/day	ラット:経口 30日 0, 10, 50, 200mg/kgbw/day NOEL 10 mg/kgbw/day 90日 0, 5, 15, 100mg/kgbw/day NOEL 5 mg/kgbw/day	
	イヌ:経口 90日 0, 5.7, 17.0, 56.7mg/kgbw/day NOEL 5.7 mg/kgbw/day	イヌ:経口 30日 0, 5, 15, 50mg/kgbw/day NOEL 15 mg/kgbw/day 90日 0, 5, 15, 50mg/kgbw/day NOEL 5 mg/kgbw/day	
慢性毒性 (1年間)	イヌ:経口 0, 2, 5, 25mg/kg 体重/日 NOEL:2mg/kg 体重/日		
発がん性			
生殖毒性	ラット: 経口 2世代:0, 15, 50, 100 mg/kgbw/day NOEL: 15mg/kg 体重/日(親動物) 生殖毒性, 胎児毒性決定できず	ラット: 経口 2世代:0, 15, 50, 100 mg/kgbw/day NOEL: 100mg/kg 体重/日 生殖毒性認められず	
催奇形性	ラット:経口 0, 15, 100, 200 mg/kgbw/day NOEL:15mg/kg 体重/日 催奇形性は認められず。	ラット:経口 0, 15, 100, 200 mg/kgbw/day NOEL:15mg/kg 体重/日 催奇形性は認められず。	
	ウサギ:経口 0, 5, 15, 50 mg/kgbw/day NOEL:>50mg/kg 体重/日 催奇形性は認められず。	ウサギ:経口 0, 15, 50, 75 mg/kgbw/day NOEL:15mg/kg 体重/日 催奇形性は認められず。	
ADI	ラットの催奇形性試験 NOEL:15 mg/kgbw SF:1000 ADI:15µg/kgbw/day	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Bacteroides</i> の MIC50 幾何平均値信頼下限10%値の3.74µg/mLにCVMPの計算式を用い、ADI 10.97 µg/kgbw/day	

表.4-1 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
Ames 試験	S.t TA1535,1537,98, 100	0.05-5.0µg/plate (-S9)	陰性			陰性			
		0.15-15µg/plate (+S9)							
	E.coli WP2 uvrA	0.15-15µg/plate (-S9)	陰性						
		0.5-50µg/plate (+S9)							
染色体異常 試験	ヒトリンパ球)	608 ~ 1810 µg/mL (-S9; 3hr+21hr)	陰性	ヒトリンパ球		陰性			
		1450 ~ 3520 µg/mL (+S9; 3hr+21hr)	陰性						
		198 ~ 1084 µg/mL(-S9; 24hr)	陰性						
前進突然変 異(HGPRT)	CHO-K ₁ -BH ₄	500-5000µg/ml (-S9), 5h	陰性	CHO/HGPRT		陰性			
		500-6000µg/ml (+S9), 5h	陰性						
前進突然変 異(tk)	マウスリンフォーマ L5178Y	12.5-500µg/ml (-S9), 24h	陰性	-	-	-			
		200-1000µg/ml (+S9), 4h	陰性						

表.4-2 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	ラット骨髓細胞	500, 1000, 2000mg/kg 体重/日 3日間経口	陰性	マウス骨髓細胞		陰性			

【参考資料】

- 1) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TULATHROMYCIN, SUMMARY REPORT(1), 2002
- 2) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TULATHROMYCIN, SUMMARY REPORT(2), 2004
- 3) FDA : Freedom of Information Summary, NADA 141-244, 2005