

参考資料 1

2024 年 9 月 6 日

第 3 回食品衛生基準審議会

報告事項に関する参考資料

目次

タイロシン（参考資料）	3
フェニトロチオン（参考資料）	103
キノフメリン（参考資料）	281
シフルメトフェン（参考資料）	425
ピリベンカルブ（参考資料）	524
フロメトキン（参考資料）	654
動物用医薬品及び飼料添加物の暫定基準見直し（参考資料）	740
イミシアホス（参考資料）	793
カルタップ、チオキシクラム及びベンスルタップ（参考資料）	888
キノメチオナート（参考資料）	1109
1-ナフタレン酢酸（参考資料）	1191
フェンプロピジン（参考資料）	1259
フルオピラム（参考資料）	1333
マンジプロパミド（参考資料）	1533

厚生労働省発健生 1027 第 5 号
令和 5 年 10 月 27 日

薬事・食品衛生審議会
会長 奥田 晴宏 殿

厚生労働大臣 武見 敬三
(公 印 省 略)

諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

動物用医薬品タイロシン
農薬及び動物用医薬品ブロフラニリド
飼料添加物 3-ニトロオキシプロパノール
農薬フルオキサストロビン
農薬プロチオホス
農薬フロニカミド
農薬ポリオキシシンD亜鉛塩

以上

令和 5 年10月27日

食品衛生分科会

分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会

会長 奥田 晴宏

農薬等の食品中の残留基準の設定について（付議）

標記について、下記のとおり厚生労働大臣から諮問があったので、薬事・食品衛生審議会規程第 2 条の規定に基づき、貴分科会において審議方願いたい。

記

令和 5 年10月27日付け厚生労働省発健生1027第 5 号

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

動物用医薬品タイロシン

農薬及び動物用医薬品プロフラニリド

飼料添加物 3－ニトロオキシプロパノール

農薬フルオキサストロビン

農薬プロチオホス

農薬フロニカミド

農薬ポリオキシシンD亜鉛塩

以上

令和 5 年10月27日

農薬・動物用医薬品部会

部会長 穂山 浩 殿

食品衛生分科会

分科会長 村田 勝敬

農薬等の食品中の残留基準の設定について（付議）

標記について、令和 5 年10月27日付けの付議をもって下記のとおり薬事・食品衛生審議会会長から付議があったので、食品衛生分科会規程第 7 条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準の設定について

動物用医薬品タイロシン

農薬及び動物用医薬品プロフラニリド

飼料添加物 3－ニトロオキシプロパノール

農薬フルオキサストロビン

農薬プロチオホス

農薬フロニカミド

農薬ポリオキシシンD亜鉛塩

以上

タイロシン

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）に基づく動物用医薬品の承認事項変更の承認申請がなされたことについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会において厚生労働大臣からの依頼に伴う食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：タイロシン[Tylosin]

(2) 分類：動物用医薬品

(3) 用途：抗生物質

マクロライド系の抗生物質である。細菌のリボソーム50Sサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害することにより、細菌の増殖を抑制すると考えられている。

国内では、動物用医薬品として、牛、豚等の肺炎等の治療や蜜蜂のアメリカ腐蝕病の予防を目的とした、タイロシン、リン酸タイロシン及び酒石酸タイロシンを有効成分とする製剤が承認されている。

海外では、牛、豚、蜜蜂等を対象とする動物用医薬品として使用されている。

ヒト用医薬品としては使用されていない。

(4) 化学名及びCAS番号

タイロシンA

2-[(4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*, 9*R*, 11*E*, 13*E*, 15*R*, 16*R*)-6-{[(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-5-[(2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4, 5-Dihydroxy-4, 6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-16-ethyl-4-hydroxy-15-({[(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-5-hydroxy-3, 4-dimethoxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}methyl)-5, 9, 13-trimethyl-2, 10-dioxooxacyclohexadeca-11, 13-dien-7-yl]acetaldehyde (IUPAC)

Tylosin (CAS : No. 1401-69-0)

タイロシンB (Desmycosin)

2-[(4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*, 9*R*, 11*E*, 13*E*, 15*R*, 16*R*)-6-{[(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-4-(Dimethylamino)-3, 5-dihydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-16-ethyl-4-hydroxy-15-({[(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-5-hydroxy-3, 4-dimethoxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}methyl)-5, 9, 13-trimethyl-2, 10-dioxooxacyclohexadeca-11, 13-dien-7-yl]acetaldehyde (IUPAC)

Tylosin, 4^A-*O*-de(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)-
(CAS : No. 11032-98-7)

タイロシンC (Macrocin)

2-[(4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*, 9*R*, 11*E*, 13*E*, 15*R*, 16*R*)-15-({[(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-4, 5-Dihydroxy-3-methoxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}methyl)-6-({[(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-5-[(2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4, 5-dihydroxy-4, 6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy]-16-ethyl-4-hydroxy-5, 9, 13-trimethyl-2, 10-dioxooxacyclohexadeca-11, 13-dien-7-yl]acetaldehyde (IUPAC)

Tylosin, 3^C-*O*-demethyl- (CAS : No. 11049-15-3)

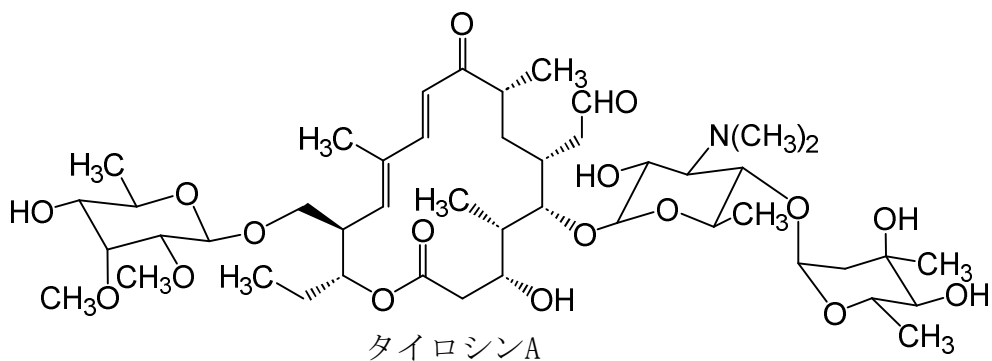
タイロシンD (Relomycin)

(4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*, 9*R*, 11*E*, 13*E*, 15*R*, 16*R*)-6-{[(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-5-{(2*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4, 5-Dihydroxy-4, 6-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}-16-ethyl-4-hydroxy-15-({[(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-5-hydroxy-3, 4-dimethoxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]oxy}methyl)-7-(2-hydroxyethyl)-5, 9, 13-trimethyloxacyclohexadeca-11, 13-diene-2, 10-dione (IUPAC)

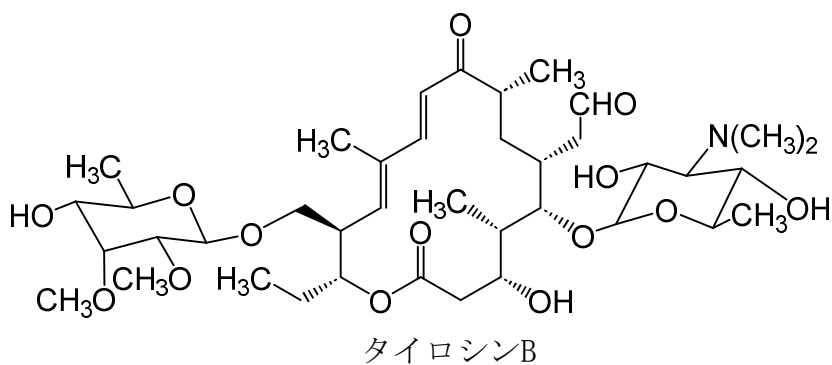
Tylosin, 20-deoxo-20-hydroxy- (CAS : No. 1404-48-4)

(5) 構造式及び物性

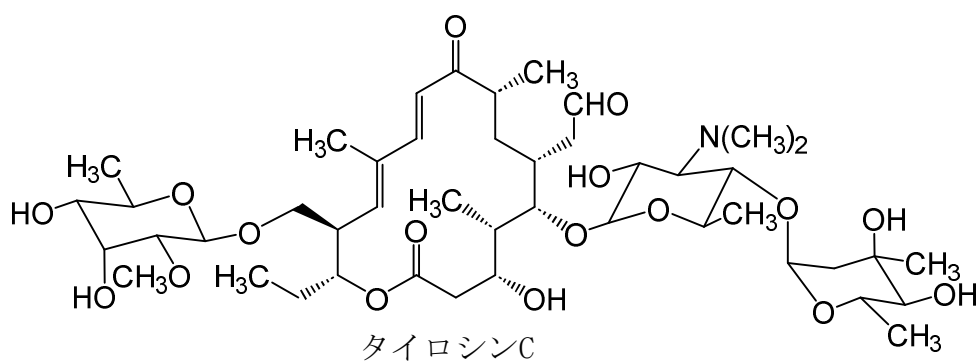
タイロシンは、タイロシンA、タイロシンB、タイロシンC及びタイロシンDから成る混合物（合計95%以上含有）で、タイロシンAが主成分（80%以上含有）である。



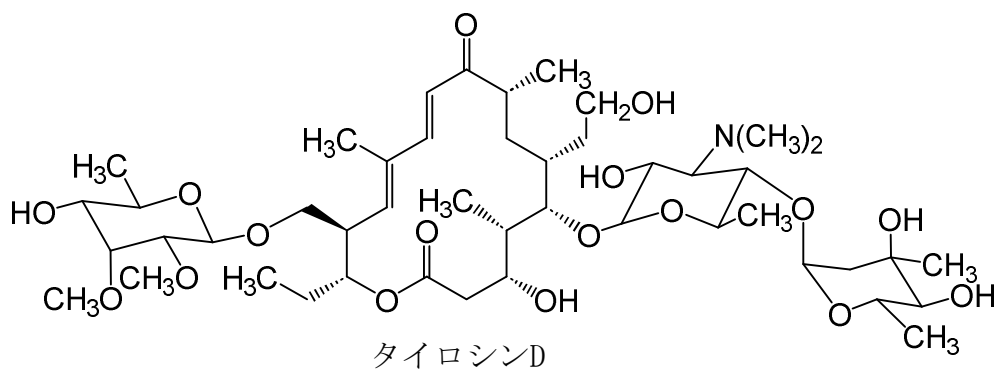
分子式 $C_{46}H_{77}NO_{17}$
 分子量 916.10



分子式 $C_{39}H_{65}NO_{14}$
 分子量 771.93



分子式 $C_{45}H_{75}NO_{17}$
 分子量 902.07



分子式 $C_{46}H_{79}NO_{17}$
 分子量 918.11

2. 適用方法及び用量

本剤の適用の範囲及び使用方法是以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

今般、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく意見聴取がなされている項目を四角囲いしている。

製剤	対象動物及び使用方法		休薬期間
タイロシンを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1 kg当たり10 mg（力価）以下（4～10 mg（力価））の量を、1日1回、1～5日間、筋肉内に注射する。	28日 (乳：96時間)
	豚	1日量として体重1 kg当たり10 mg（力価）以下（2～10 mg（力価））の量を、1日1回、1～3日間、筋肉内に注射する。	28日
リン酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料1 t当たり110 g（力価）以下（44～110 g（力価））の量を混じて経口投与する。	3日
	鶏 (産卵鶏を除く。)	飼料1 t当たり550 g（力価）以下（330～550 g（力価））の量を混じて経口投与する。	3日
酒石酸タイロシンを有効成分とする飲水添加剤	牛 (生後3か月を超えるものを除く。)	1日量として1頭当たり2 g（力価）以下の量を、7日間、飲水、代用乳又は全乳に溶かして経口投与する。	14日
	豚 (生後1か月を超えるものを除く。)	飲水1 L当たり250 mg（力価）以下の量を溶かして経口投与する。	3日
	鶏 (産卵鶏を除く。)	飲水1 L当たり500 mg（力価）以下の量を、1～5日間、溶かして経口投与する。	3日
酒石酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤	蜜蜂	〔粉糖を用いた投与〕 1回量として蜜蜂の成虫1万匹当たり50 mg（力価）以下（育児箱^{注1)} 1箱当たり200 mg（力価）以下）の量を、粉糖1 g当たり10 mg（力価）となるように混じて、週1回、3週間、育児箱の上から散布して経口投与する。 〔代用花粉^{注2)}を用いた投与〕 1回量として蜜蜂の育児箱1箱当たり200 mg（力価）以下の量を、250 gの代用花粉に混じて、週1回、3週間、育児箱内に設置して経口投与する。 ただし、当該育児箱及びその継箱^{注3)}内に食用に供する蜂蜜及びその他の生産物を貯蔵している場合を除く。	—※

※集蜜^{注4)}期には使用しないこと。

投与期間中又は3回目投与1週間後までは採蜜^{注5)}用の継箱を設置しないこと。3回目投与1週間を待たずに継箱を設置した場合は、3回目投与1週間後に継箱内のはちみつ等を取り除き、取り除いたはちみつは食用に供する目的で出荷しないこと。

本剤投与後の育児箱内のはちみつにはタイロシンが基準値を超えて残留しているおそれがあることから、継箱を設置する際は育児箱内の巢板を継箱内に移動しないこと。育児箱内の巢板を継箱内に移動させる場合は、当該巢板内のはちみつは食用に供する目的で採蜜しないこと。

代用花粉を用いた投与の場合は、食用に供するはちみつの集蜜開始前に、継箱内に貯蜜したはちみつを5 kg以上、捨て蜜すること。

- 注1) 育児箱：蜜蜂を飼育するための巣箱。1巣箱当たり1コロニーから成る。
 注2) 代用花粉：飼料に砂糖及び水を混じたもの。
 注3) 継箱：育児箱の上に乗せ、蜜蜂に貯蜜を行わせるための箱。
 注4) 集蜜：蜜蜂が植物から蜜を収集すること。
 注5) 採蜜：はちみつを収穫すること。

(2) 海外での使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
タイロシンを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1 kg当たり5～20 mg (力価) の量を、筋肉内に注射する。	—	—
	牛 (泌乳牛を除く。)	1日量として体重1 kg当たり17.6 mg (力価) の量を、1日1回、1～5日間、筋肉内に注射する。	米国	21日
	豚	1日量として体重1 kg当たり5～20 mg (力価) の量を、筋肉内に注射する。	—	—
		1日量として体重1 kg当たり8.8 mg (力価) の量を、1日2回、1～3日間、筋肉内に注射する。	米国	14日
	家きん	1日量として体重1 kg当たり20～120 mg (力価) の量を、筋肉内に注射する。	—	—
リン酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤	牛 (肉牛)	飼料1 t当たり8～10 g (力価) (1日量として1頭当たり60～90 mg (力価)) の量を混じて経口投与する。	米国	0日
	豚	1日量として体重1 kg当たり3～7 mg (力価) の量を、飼料に混じて経口投与する。	—	—
		飼料1 t当たり40～100 g (力価) の量を混じて経口投与する。	米国	0日
酒石酸タイロシンを有効成分とする飲水添加剤	牛 (子牛)	1日量として体重1 kg当たり10～40 mg (力価) の量を、飲水、代用乳又は全乳に溶かして経口投与する。	—	—
	豚	1日量として体重1 kg当たり5～25 mg (力価) の量を、飲水に溶かして経口投与する。	—	—
		飲水1 L当たり66 mg (力価) の量を、3～10日間、溶かして経口投与する。	米国	2日
	鶏 (産卵鶏を除く。)	飲水1 L当たり225～528 mg (力価) の量を、1～5日間、溶かして経口投与する。	米国	1日
	家きん	1日量として体重1 kg当たり75 mg (力価) の量を、飲水に溶かして経口投与する。	—	—
酒石酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤	蜜蜂	1回量として蜜蜂の育児箱1箱当たり200 mg (力価) の量を、粉糖20 gに混じて、週1回、3週間、育児箱の上から散布して経口投与する。	米国 カナダ	集蜜開始前 (早春) 又は集蜜終了後 (秋) に投与し、集蜜期の少なくとも4週間前に投与を完了する。

—：JECFAの評価書に基づく使用方法 (評価書内に使用国及び休薬期間の情報は記載されていない)。

3. 対象動物における分布、代謝

代謝試験が実施され、ラット、牛、豚及び鶏における代謝は類似しており、タイロシンは主に肝臓で代謝され、最も主要な残留物はタイロシンAであると評価されている。また、可食部で10%TRR^{注)}以上認められる残留物として、タイロシンA、タイロシンC、タイロシンD、シスチニルタイロシンA及びジヒドロデスミコシンが考えられた。(JECFA, 2009)

注) %TRR : 総放射性残留物 (TRR : Total Radioactive Residue) 濃度に対する比率 (%)

(1) 牛における分布、代謝

① 子牛 (ホルスタイン種、約4か月齢、体重約150 kg、2頭/時点) に¹⁴C標識タイロシンを3日間筋肉内投与 (17.6 mg (力価) /kg 体重/日) し、最終投与4時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるTRR濃度 (mg eq/kg^{注)}) を液体シンチレーション計数装置 (LSC) で測定したところ、平均TRR濃度は、筋肉で2.9 mg eq/kg、脂肪で1.5 mg eq/kg、肝臓で25.2 mg eq/kg及び腎臓で47.8 mg eq/kgであった。タイロシンAの濃度を紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で測定し、%TRRを算出したところ、平均濃度及び%TRRは、筋肉で0.7 mg/kg及び24.1%、脂肪で0.9 mg/kg及び61.8%、肝臓で2.6 mg/kg及び10.5%、腎臓で6.9 mg/kg及び14.5%であった。筋肉、肝臓及び腎臓における微生物学的活性をバイオアッセイで測定したところ、それぞれTRRの34.5、33.3及び39.3%であり、また、微生物学的活性全体におけるタイロシンAの割合は、それぞれ70.0、31.0及び36.7%であった。また、代謝物の%TRRを液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) 及びLSCで測定したところ、タイロシンAの%TRRは、筋肉で34%、脂肪で22%、肝臓で34%及び腎臓で20%であった。肝臓及び腎臓におけるその他の主要代謝物として、タイロシンC、タイロシンD及びシスチニルタイロシンAが認められた。(JECFA, 2009)

注) mg eq/kg : 親化合物 (タイロシン) に換算した濃度 (mg/kg)

(2) 豚における分布、代謝

① 豚 (交雑種、体重約17 kg、去勢雄3頭) に¹⁴C標識タイロシンを5日間混餌投与 (飼料中濃度として220 ppm (力価) (約3.2 mg (力価) /kg 体重/日)) し、最終投与4時間後に採取した筋肉、脂肪、皮膚、肝臓、腎臓及び肺におけるTRR濃度をLSCで (表1)、肝臓及び腎臓における代謝物の%TRRをLC-MS及びLSCで (表2) 測定した。また、肝臓及び腎臓におけるタイロシンAの濃度をHPLC-UVで測定したところ、全例で定量限界未満 (定量限界 : 0.05 mg/kg) であった。肝臓における微生物学的活性をバイオアッセイで測定したところ、75%以上が活性を有することが示された。(JECFA, 2009)

表1. 豚に¹⁴C標識タイロシンを5日間混餌投与後の試料中のTRR濃度 (mg eq/kg)

試料	TRR濃度
筋肉	0.07 (3)
脂肪	0.05 (3)
皮膚	0.07 (3)
肝臓	0.45 (3)
腎臓	0.46 (3)
肺	0.17 (3)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：不明

表2. 豚に¹⁴C標識タイロシンを5日間混餌投与後の試料中の代謝物の%TRR (%)

分析対象	試料	
	肝臓	腎臓
タイロシンA	12.3	7.6
タイロシンD	10.3	6.1
ジヒドロデスミコシン	5.4	4.1
シスチニルタイロシンA	8.9	—

—：検出せず

(3) 鶏における分布、代謝

- ① 産卵鶏（白色レグホン種、27週齢、4羽/時点）に¹⁴C標識タイロシンを3日間飲水投与（飲水中濃度として529 ppm（力価））し、最終投与0（4時間）、2、5及び7日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓、また、投与期間中及び投与後、毎日採取した卵（卵黄及び卵白）におけるTRR濃度をLSCで測定した。平均TRR濃度は、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚/脂肪の順に高く、肝臓では最終投与7日後、腎臓では最終投与2日後に0.1 mg eq/kg未満に低下し、筋肉及び皮膚/脂肪では、いずれの時点においても0.1 mg eq/kg未満であった。卵では、最終投与0日後において、2例で1.6及び1.7 mg eq/kgと高かったが、14例では0.11～0.25 mg eq/kgで、平均TRR濃度は0.36 mg eq/kgであった。また、肝臓及び卵における代謝物の濃度を液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で測定した。肝臓における残留が高濃度であった2例では、主要代謝物としてタイロシンAが、低濃度であった他の試料及び腎臓に高濃度の残留を認めた1例では、タイロシンA及びタイロシンDの存在が示唆された。卵における残留が高濃度であった2例では、主要代謝物としてタイロシンA、微量代謝物としてタイロシンD等が認められ、低濃度であった他の試料ではタイロシンAは検出されなかった（検出限界：0.02 mg eq/kg）。（JECFA, 2009）

【代謝物略称一覧】

略称	JECFA評価書の略称	化学名
—	—	シスチニルタイロシンA
—	DDM	ジヒドロデスマコシン

—：食品安全委員会及びJECFAで略称は設けられていない。

4. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・タイロシンA
- ・タイロシンB

② 分析法の概要

i) タイロシンA

試料からアセトニトリル・メタノール（1：1）混液で抽出する。10%塩化ナトリウム溶液を加え、1 mol/L塩酸でpH 4.0±0.1として四塩化炭素で洗浄した後、2 mol/L水酸化ナトリウム溶液でpH 9.0±0.1としてクロロホルムに転溶し、HPLC-UVで定量する。

または、試料からアセトニトリル・メタノール（1：1）混液で抽出し、イソオクタンで洗浄する。1 mol/Lホウ酸緩衝液（pH 9）を加えてジクロロメタンに転溶した後、HPLC-UVで定量する。

あるいは、試料から酸性アセトニトリルで抽出し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓 0.05 mg/kg

乳 0.025～0.05 mg/kg

卵 0.05～0.1 mg/kg

ii) タイロシンA及びタイロシンB

試料（はちみつ）から水・アセトニトリル（7：3）混液で抽出し、LC-MS/MSで定量する。

または、試料（はちみつ）を0.05 mol/Lリン酸緩衝液（pH 8.0）で希釈し、オクタデシルシリル化シリカゲル（C₁₈）カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：タイロシンA 0.005～0.02 mg/kg

タイロシンB 0.005～0.02 mg/kg

iii) タイロシン

試料（はちみつ）を水で希釈してジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラムを用いて精製した後、*Paenibacillus larvae*のオキシテトラサイクリン耐性株を用いたディスク拡散法（バイオアッセイ）で定量する。

定量限界：不明

（２）残留試験結果

- ① 泌乳牛（ホルスタイン種、4頭/時点）にタイロシンを有効成分とする注射剤を4日間筋肉内投与（10 mg（力価）/kg 体重/日）し、最終投与7、14、21、28、35及び42日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるタイロシンの濃度をHPLC-UVで測定した（表3）。（JECFA, 2009）

表3. 泌乳牛にタイロシンを4日間筋肉内投与後の試料中のタイロシン濃度（mg/kg）

試料	最終投与後日数					
	7	14	21	28	35	42
筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
腎臓	0.07 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.05 mg/kg

- ② 泌乳牛（ホルスタイン種、体重562～820 kg、6頭）にタイロシンを有効成分とする注射剤を3日間筋肉内投与（10 mg（力価）/kg 体重/日）し、投与開始前日から最終投与5日後まで1日2回採取した乳におけるタイロシンAの濃度をHPLC-UVで測定した（定量限界：0.05 mg/kg）。残留濃度が最も高かったのは投与開始2日後で、1.5 mg/kgであった。最終投与3日後の午後には定量限界未満となった。（JECFA, 2009）
- ③ 泌乳牛（10頭）にタイロシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（10 mg（力価）/kg 体重/日）し、投与開始日から最終投与12日後まで1日2回採取した乳におけるタイロシンの濃度をHPLC-UVで測定した（定量限界：0.025 mg/kg）。残留濃度が最も高かったのは投与開始4日後で、1.3～2.6 mg/kgであった。最終投与3日後には、全ての試料で0.05 mg/kg未満となった。（JECFA, 2009）
- ④ 泌乳牛（ホルスタイン種及びエアシャー種、各6頭）にリン酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤を17日間混餌投与（200 mg（力価）/頭/日）し、投与開始前日、投与開始0、1、2、3、4、5、7及び17日後に採取した乳におけるタイロシンの濃度をHPLC-UVで測定した（定量限界：0.05 mg/kg）。残留濃度は全ての試料で定量限界未満

であった。（JECFA, 2009）

- ⑤ 豚（交雑種、体重28～32 kg、雄4頭/時点）にタイロシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（10 mg（力価）/kg 体重/日）し、最終投与3、7、10及び14日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるタイロシンAの濃度をHPLC-UVで測定した（表4）。（JECFA, 2009）

表4. 豚にタイロシンを5日間筋肉内投与後の試料中のタイロシン濃度（mg/kg）

試料	最終投与後日数			
	3	7	10	14
筋肉	<0.05 (2), 0.05, 0.06	<0.05 (3), 0.10	<0.05 (4)	<0.05 (4)
皮膚/脂肪	0.08±0.01 (4)	<0.05 (2), 0.06, 0.46	<0.05 (4)	<0.05 (4)
肝臓	<0.05, 0.07, 0.08 (2)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
腎臓	<0.05 (3), 0.12	<0.05 (2), 0.07, 0.11	<0.05 (4)	<0.05 (4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差（SD）を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±SDを算出した。

定量限界：0.05 mg/kg

- ⑥ 豚（雌雄各2頭/時点）にタイロシンを有効成分とする飼料添加剤を21日間混餌投与（飼料中濃度として200 ppm（力価）（平均9.7 mg（力価）/kg 体重/日））し、最終投与5、8、11及び14日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるタイロシンの濃度をHPLC-UVで測定した（定量限界：0.05 mg/kg）。残留濃度は全ての試料で定量限界未満であった。（JECFA, 2009）

- ⑦ 肉用鶏（ブロイラー、雌雄各3羽/時点）にタイロシンを有効成分とする飲水添加剤を5日間飲水投与（飲水中濃度として500 ppm（力価）（約105 mg（力価）/kg 体重/日））し、最終投与0、12、24及び48時間後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるタイロシンAの濃度をLC-MS/MSで測定した（定量限界：0.05 mg/kg）。残留濃度は全ての試料で、最終投与0時間後には0.1 mg/kg未満、最終投与12時間後には定量限界未満となった。（JECFA, 2009）

- ⑧ 産卵鶏（22羽）にタイロシンを有効成分とする飲水添加剤を5日間飲水投与（飲水中濃度として500 ppm（力価）（約92 mg（力価）/kg 体重/日））し、投与開始から毎日採取した卵におけるタイロシンAの濃度をHPLCで測定した（定量限界：0.05 mg/kg）。残留濃度が最も高かった試料は投与開始2日後のもので、0.117 mg/kgであった。投与開始6日後には全ての試料で定量限界未満となった。（JECFA, 2009）

- ⑨ 産卵鶏（25～35週齢、24羽）にリン酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤を5日間混餌投与（飼料中濃度として800 ppm（力価））し、投与開始前から最終投与5日

後まで毎日採取（無作為に10個）した卵におけるタイロシンの濃度をHPLC-UVで測定した（定量限界：0.05 mg/kg）。投与開始5日後の1つの卵で0.075 mg/kgの残留を認めた以外は、全ての試料で定量限界未満であった。（JECFA, 2009）

- ⑩ 蜜蜂（西洋蜜蜂、約40,000匹/巣箱、4巣箱/群、試験時期：2～3月頃）に酒石酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤を週1回ずつ計3回、粉糖に混じて散布投与（常用群：200 mg（力価）/育児箱/回、5倍量群：1000 mg（力価）/育児箱/回）し、投与期間中（投与2及び3回目の間）並びに最終投与7、14及び21日後に継箱から採取したはちみつにおけるタイロシンの濃度をバイオアッセイで測定した（表5）。（JECFA, 2009、IT申請資料, 2016）

表5. 蜜蜂に酒石酸タイロシンを3回散布（粉糖）投与後の試料中のタイロシン濃度（mg（力価）/kg）

投与群	最終投与後日数			
	投与期間中	7	14	21
常用群	1.3(4)	0.39(4)	0.33(4)	0.16(4)
5倍量群	8.7(4)	3.6(4)	2.5(4)	1.6(4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：不明

- ⑪ 蜜蜂（約30,000匹/巣箱、4巣箱/群、試験時期：9月～翌年7月）に酒石酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤を採蜜期終了後（9月）に週1回ずつ計3回、粉糖に混じて散布投与（300 mg（力価）/育児箱/回）又は代用花粉に混じて設置投与（300、900又は1500 mg（力価）/育児箱/回）し、翌年の採蜜開始1週間後（7月（最終投与294日後））に継箱から採取したはちみつにおけるタイロシンA及びタイロシンBの濃度をLC-MS/MSで測定した（表6）。（JECFA, 2009、IT申請資料, 2016）

表6. 蜜蜂に酒石酸タイロシンを3回散布（粉糖）又は設置（代用花粉）投与後の試料中のタイロシンA及びタイロシンB濃度（mg/kg）

投与方法	投与群 (mg)	分析対象		合計濃度 ^{注)} タイロシンA+タイロシンB
		タイロシンA	タイロシンB	
粉糖	300	<0.005, 0.032, 0.046, 0.179	<0.005, 0.031, 0.032, 0.150	<0.005, 0.070, 0.083, 0.357
代用花粉	300	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)
	900	<0.005(2), 0.029, 0.064	<0.005(2), 0.033, 0.048	<0.005(2), 0.068, 0.121
	1500	<0.005(2), 0.006, 0.023	<0.005(2), 0.007, 0.019	<0.005(2), 0.014, 0.046

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.005 mg/kg

—：算出せず

注) タイロシンA及びタイロシンBの濃度をタイロシンAの濃度に換算した値（換算係数1.19）の和の濃度。

- ⑫ 蜜蜂（16,000～40,000匹/巣箱、4又は8巣箱/群、試験時期：8～9月）に酒石酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤を週1回ずつ計3回、粉糖に混じて散布投与（200 mg（力価）/育児箱/回）し、最終投与1週間後に継箱を設置した。継箱設置1～2週間後（継箱内の貯蜜割合が約2又は5割に達した時点）に捨て蜜を行い、その1～2週間後に継箱から採取したはちみつにおけるタイロシンA及びタイロシンBの濃度をLC-MS/MSで測定した（表7）。（農林水産省，2019）

表7. 蜜蜂に酒石酸タイロシンを3回散布（粉糖）投与後の試料中の
タイロシンA及びタイロシンB濃度（mg/kg）

投与群 ^{注1)}	成虫数（匹）/巣箱	捨て蜜量（kg）/巣箱 ^{注2)}	合計濃度 ^{注3)} タイロシンA+タイロシンB
A	16,000	1.5～13.0	2.04±1.00(4)
		2.7～9.3	1.10±0.43(4)
B	16,000	0.8～5.4	2.02±0.69(4)
		3.7～7.9	2.28±0.81(4)
C	16,000	1.9～3.4	3.93±0.59(4)
		1.3～10.2	4.17±0.62(4)
D	40,000	2.9	0.28±0.05(4)
		5.4	0.32±0.07(4)
E	40,000	3.2	1.21±0.60(4)
		5.9	0.31±0.04(4)
F	20,000	不明	0.36±0.13(4)
G	16,000～20,000	1.4～2.3	0.14±0.05(4)
H	25,000～30,000	1.0～2.0	<0.02(4)
I	20,000	不明	<0.02, 0.38, 0.49, 1.17

数値は分析値又は平均値±SDを示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±SDを算出した。

注1) A～C群については、育児箱内の巣板を継箱内に移動している。

注2) A～E群（上段）及びF～I群については、継箱内の貯蜜割合が約2割に達した時点、A～E群（下段）については、約5割に達した時点で捨て蜜を行った。

注3) タイロシンA及びタイロシンBの濃度をタイロシンAの濃度に換算した値（換算係数1.19）の和の濃度。

- ⑬ 蜜蜂（西洋蜜蜂雑種、11,000～14,000匹/巣箱、常用群：4巣箱、調整群：3巣箱、試験時期：3～7月）に酒石酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤を週1回ずつ計3回、粉糖に混じて散布投与（常用群：200 mg（力価）/育児箱/回、調整群：45～70 mg（力価）（成虫数に応じて調整）/育児箱/回）し、最終投与1週間後に継箱を設置した。継箱設置3、4、5及び6週間後を目安として継箱から採取したはちみつ（継箱内の貯蜜量が約5 kgに達した時点）を初回の採蜜時点（0番蜜）とし、以降、約1週間おきに採蜜）におけるタイロシンA及びタイロシンBの濃度をLC-MS/MSで測定した（表8）。

（承認申請資料，2023）

表8. 蜜蜂に酒石酸タイロシンを3回散布（粉糖）投与後の試料中の
タイロシンA及びタイロシンB濃度（mg/kg）

投与群 ^{注1)}	分析対象	継箱設置後週数 ^{注2)}			
		3（0番蜜）	4（1番蜜）	5（2番蜜）	6（3番蜜）
常用群	タイロシンA	0.36±0.03(3)	0.38±0.28(3)	0.10±0.03(3)	<0.02, 0.02, 0.05
	タイロシンB	0.13±0.03(3)	0.14±0.08(3)	0.05±0.01(3)	<0.02(2), 0.02
	合計濃度 ^{注3)} タイロシンA+タイロシンB	0.51±0.06(3)	0.55±0.38(3)	0.15±0.04(3)	<0.02, 0.02, 0.07
調整群	タイロシンA	0.11±0.05(3)	0.05±0.02(3)	<0.02, 0.02	<0.02(2)
	タイロシンB	0.06±0.04(3)	<0.02, 0.04, 0.07	<0.02(2)	<0.02(2)
	合計濃度 ^{注3)} タイロシンA+タイロシンB	0.18±0.10(3)	0.10±0.05(3)	<0.02, 0.02	<0.02(2)

数値は分析値又は平均値±SDを示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±SDを算出した。

定量限界：0.02 mg/kg

注1) 常用群のうち1群及び調整群（2番蜜及3番蜜）のうち1群は試料を採取できず。

注2) 継箱設置3、4、5及び6週間後を目安として、継箱内の貯蜜量が約5 kgに達した時点を初回の採蜜時点（0番蜜）とし、以降、約1週間おきに採蜜（1番蜜、2番蜜及び3番蜜）した。

注3) タイロシンA及びタイロシンBの濃度をタイロシンAの濃度に換算した値（換算係数1.19）の和の濃度。

- ⑭ 蜜蜂（西洋蜜蜂雑種、8,000～10,000匹/巣箱、常用群：3巣箱、調整群：4巣箱、試験時期：3～7月）に酒石酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤を週1回ずつ計3回、粉糖に混じて散布投与（常用群：200 mg（力価）/育児箱/回、調整群：40～60 mg（力価）（成虫数に応じて調整）/育児箱/回）し、最終投与1週間後に継箱を設置した。継箱設置3、4、5及び6週間後を目安として継箱から採取したはちみつ（継箱内の貯蜜量が3～5 kgに達した時点を初回の採蜜時点（0番蜜）とし、以降、約1週間おきに採蜜）におけるタイロシンA及びタイロシンBの濃度をLC-MS/MSで測定した（表9）。
（承認申請資料，2023）

表9. 蜜蜂に酒石酸タイロシンを3回散布（粉糖）投与後の試料中の
タイロシンA及びタイロシンB濃度（mg/kg）

投与群 ^{注1)}	分析対象	継箱設置後週数 ^{注2)}			
		3（0番蜜）	4（1番蜜）	5（2番蜜）	6（3番蜜）
常用群	タイロシンA	0.25±0.02(3)	0.26±0.08(3)	0.06±0.04(3)	0.05
	タイロシンB	0.09±0.01(3)	0.12±0.03(3)	<0.02, 0.03, 0.05	0.03
	合計濃度 ^{注3)} タイロシンA+タイロシンB	0.35±0.03(3)	0.40±0.11(3)	0.09±0.07(3)	0.09
調整群	タイロシンA	0.06±0.02(4)	<0.02, 0.03, 0.04, 0.09	<0.02, 0.03, 0.06, 0.07	<0.02(2), 0.06
	タイロシンB	<0.02(2), 0.02(2)	<0.02(3), 0.04	<0.02(2), 0.02, 0.03	<0.02(2), 0.03
	合計濃度 ^{注3)} タイロシンA+タイロシンB	0.07±0.03(4)	<0.02, 0.03, 0.04, 0.14	<0.02, 0.03, 0.08, 0.11	<0.02(2), 0.10

数値は分析値又は平均値±SDを示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±SDを算出した。

定量限界：0.02 mg/kg

注1) 常用群（3番蜜）のうち2群及び調整群（3番蜜）のうち1群は試料を採取できず。

注2) 継箱設置3、4、5及び6週間後を目安として、継箱内の貯蜜量が3～5 kgに達した時点を初回の採蜜時点（0番蜜）とし、以降、約1週間おきに採蜜（1番蜜、2番蜜及び3番蜜）した。

注3) タイロシンA及びタイロシンBの濃度をタイロシンAの濃度に換算した値（換算係数1.19）の和の濃度。

- ⑮ 蜜蜂（西洋蜜蜂雑種、7,000～17,000匹/巣箱、5巣箱/群、試験時期：8～11月）に酒石酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤を週1回ずつ計3回、代用花粉に混じて設置投与（常用群：200 mg（力価）/育児箱/回、3倍量群：600 mg（力価）/育児箱/回）し、最終投与1週間後に一部の育児箱に対して継箱を設置したが、その後、設置した継箱のうち一部を除去した。貯蜜状況に応じて最終投与17～80日後に継箱又は育児箱から採取したはちみつにおけるタイロシンA及びタイロシンBの濃度をLC-MS/MSで測定した（表10）。（承認申請資料，2023）

表10. 蜜蜂に酒石酸タイロシンを3回設置（代用花粉）投与後の試料中の
タイロシンA及びタイロシンB濃度（mg/kg）

投与群	分析対象	最終投与後日数		
		17又は32（0番蜜）	65又は80（1番蜜）	80（2番蜜）
常用群 ^{注1)}	タイロシンA	0.13±0.06(5)	<0.02(2)	<0.02
	タイロシンB	0.06±0.04(5)	<0.02(2)	<0.02
	合計濃度 ^{注3)} タイロシンA+タイロシンB	0.21±0.11(5)	<0.02(2)	<0.02
3倍量群 ^{注2)}	タイロシンA	0.09±0.07(5)	<0.02(3), 0.03	<0.02
	タイロシンB	<0.02, 0.03(2), 0.05, 0.09	<0.02(3), 0.02	<0.02
	合計濃度 ^{注3)} タイロシンA+タイロシンB	0.14±0.11(5)	<0.02(3), 0.05	<0.02

数値は分析値又は平均値±SDを示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±SDを算出した。

定量限界：0.02 mg/kg

注1) いずれも育児箱から採蜜した（2群については継箱を設置せず、3群については継箱を設置したものの除去した）。

1番蜜のうち3群及び2番蜜のうち4群は試料を採取できず。

注2) 1群のみ継箱から採蜜し、他は育児箱から採蜜した（1群についてのみ継箱を設置し、4群については継箱を設置しなかった）。

1番蜜のうち1群及び2番蜜のうち4群は試料を採取できず。

注3) タイロシンA及びタイロシンBの濃度をタイロシンAの濃度に換算した値（換算係数1.19）の和の濃度。

- ⑩ 蜜蜂（西洋蜜蜂雑種、14,000～15,000匹/巣箱、常用群：5巣箱、試験時期：8～10月）に酒石酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤を週1回ずつ計3回、代用花粉に混じて設置投与（常用群：200 mg（力価）/育児箱/回）し、最終投与1週間後に継箱を設置したが、その後、継箱を除去した。最終投与15及び71日後に育児箱から採取したはちみつにおけるタイロシンA及びタイロシンBの濃度をLC-MS/MSで測定した（表11）。（承認申請資料，2023）

表11. 蜜蜂に酒石酸タイロシンを3回設置（代用花粉）投与後の試料中のタイロシンA及びタイロシンB濃度（mg/kg）

投与群	分析対象	最終投与後日数	
		15（0番蜜）	71（1番蜜）
常用群 ^{注1)}	タイロシンA	0.11±0.10(5)	<0.02(5)
	タイロシンB	0.12±0.11(5)	<0.02(3), 0.03, 0.04
	合計濃度 ^{注2)} タイロシンA+タイロシンB	0.26±0.23(5)	<0.02(3), 0.03, 0.04

数値は分析値又は平均値±SDを示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±SDを算出した。

定量限界：0.02 mg/kg

注1) いずれも育児箱から採蜜した（いずれも継箱を設置したものの除去した）。

注2) タイロシンA及びタイロシンBの濃度をタイロシンAの濃度に換算した値（換算係数1.19）の和の濃度。

表8～11の残留試験結果から、はちみつについてタイロシンA及びタイロシンBの合計濃度の平均値+3×SD^{注)}を算出した（表12）。

注) タイロシンA及びタイロシンBの合計濃度を自然対数変換して平均値+3SDの値を求め、その値を逆対数変換して真数を算出した。

表12. はちみつにおけるタイロシンA及びタイロシンBの合計濃度の推定値^{注1)}

残留 試験	投与 方法	投与群	試料	タイロシンA+タイロシンB 合計濃度 (mg/kg) 注2)	平均値 (mg/kg)	SD (mg/kg)	平均値+3SD (mg/kg)	平均値+3SD (mg/kg)
					対数変換値			真数
表8	粉糖	常用群	0番蜜	0.44, 0.54, 0.55	-0.680	0.131	-0.288	0.75
			1番蜜	0.31, 0.35, 0.98	-0.747	0.632	1.150	3.16
			2番蜜	0.12, 0.15, 0.19	-1.893	0.230	-1.203	0.30
			3番蜜	<0.02, 0.02, 0.07	—	—	—	—
		調整群	0番蜜	0.11, 0.12, 0.30	-1.857	0.567	-0.156	0.86
			1番蜜	0.04, 0.12, 0.13	-2.460	0.659	-0.484	0.62
			2番蜜	<0.02, 0.02	—	—	—	—
			3番蜜	<0.02(2)	—	—	—	—
表9	粉糖	常用群	0番蜜	0.33, 0.34, 0.39	-1.043	0.089	-0.776	0.46
			1番蜜	0.29, 0.41, 0.50	-0.941	0.276	-0.114	0.89
			2番蜜	0.03, 0.09, 0.17	-2.562	0.878	0.070	1.07
			3番蜜	0.09	—	—	—	—
		調整群	0番蜜	0.04(2), 0.09(2)	-2.813	0.468	-1.409	0.24
			1番蜜	<0.02, 0.03, 0.04, 0.14	-3.151	0.839	-0.632	0.53
			2番蜜	<0.02, 0.03, 0.08, 0.11	-3.038	0.803	-0.628	0.53
			3番蜜	<0.02(2), 0.10	—	—	—	—
表10	代用 花粉	常用群	0番蜜	0.10, 0.14, 0.15, 0.33(2)	-1.677	0.541	-0.055	0.95
			1番蜜	<0.02(2)	—	—	—	—
			2番蜜	<0.02	—	—	—	—
		3倍量群	0番蜜	0.02, 0.09, 0.12, 0.16, 0.31	-2.289	1.017	0.761	2.14
			1番蜜	<0.02(3), 0.05	—	—	—	—
			2番蜜	<0.02	—	—	—	—
表11	常用群	0番蜜	0.09, 0.10, 0.16, 0.33, 0.63	-1.623	0.827	0.858	2.36	
		1番蜜	<0.02(3), 0.04, 0.05	—	—	—	—	

注1) 分析値が定量限界未満の数値については、定量限界の値を用いて算出した。

注2) タイロシンA及びタイロシンBの濃度をタイロシンAの濃度に換算した値（換算係数1.19）の和の濃度。

—：算出せず

なお、表8（常用群）及び表9（常用群）の試験については、投与量を成虫数に応じて調整しておらず、表10（3倍量群）の試験については、常用量の3倍量を投与しており、いずれも過剰投与の試験結果であるため、また、表10（常用群）及び表11（常用群）の0番蜜については、投与直後から育児箱に貯蜜したはちみつを試料とした試験結果であるため、基準値設定の根拠対象から除外した。

5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたタイロシンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（1）毒性学的ADIについて

無毒性量：39 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性試験

（期間） 1年間

安全係数：100

ADI：0.39 mg/kg 体重/day

（参考）

評価に供された遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo*試験の小核試験では陰性の結果が得られたので、タイロシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

（2）微生物学的ADIについて

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

MIC_{calc}^{*1}は0.000308 mg/mL、細菌が暴露される分画を0.224、結腸内容物を500 mL/day、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000308^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 500^{*2} \text{ (mL/day)}}{0.224^{*3} \times 60^{*4} \text{ (kg)}} = 0.011$$

*1：MIC_{calc}：薬剤がその菌に対して活性を有する属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值（mg/mL）

*2：結腸内容物の量（mL/day）

*3：微生物が利用可能な経口用量の分画：22.4%（結腸に到達した代謝物の混合物は、タイロシンAの活性の35%程度を有し、タイロシンAの36%が糞便と結合するため、64%が微生物に利用可能であると考えられることから、0.35 × 0.64で求めた。）

*4：ヒト体重（kg）

（3）ADIの設定について

微生物学的ADIが毒性学的ADIより小さくなることから、タイロシンのADIとして、0.011 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

6. 諸外国における状況

JECFAにおけるリスク評価が行われ、2008年にADIが設定されている。国際基準は牛、豚等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国及びカナダにおいて牛、はちみつ等に、EUにおいて全ての食用動物に、ニュージーランドにおいて牛、豚等に基準値が設定されている。

7. 残留規制

(1) 残留の規制対象

畜産物にあつてはタイロシンAとし、はちみつにあつてはタイロシンA及びタイロシンBとする。

代謝試験の結果から、畜産物については、主要な残留物はタイロシンAであることから、残留の規制対象をタイロシンAとし、はちみつについては、はちみつ中において、タイロシンAの一部が分解され、タイロシンBとして残留することから、残留の規制対象をタイロシンA及びタイロシンBとする。

JECFAでは、畜産物について、タイロシンAが最も主要な残留物であり、主要な微生物学的活性を有することから、残留の規制対象をタイロシンAと評価している。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

8. 暴露評価

(1) 暴露評価対象

畜産物にあつてはタイロシンAとし、はちみつにあつてはタイロシンA及びタイロシンBとする。

牛、豚及び鶏における家畜代謝試験において、可食部で10%TRR以上認められる残留物として、タイロシンA、タイロシンC、タイロシンD、シスチニルタイロシンA及びジヒドロデスミコシンが考えられたが、微生物学的活性の大部分はタイロシンAに存在することから、また、はちみつにおいては、残留物における微生物学的活性にタイロシンBが大きく寄与していると考えられることから、暴露評価対象を畜産物についてはタイロシ

ンA、はちみつについてはタイロシンA及びタイロシンBとする。

JECFAでは、暴露評価対象を、畜産物についてはタイロシンA、はちみつについてはタイロシンA及びタイロシンBと評価している。

(2) 暴露評価結果

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI／ADI (%) ^{注)}
国民全体（1歳以上）	7.8
幼小児（1～6歳）	27.2
妊婦	9.5
高齢者（65歳以上）	6.4

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	国/地域 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.1	0.1	○	0.1		
豚の筋肉	0.1	0.1	○	0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1		0.1		
牛の脂肪	0.1	0.1	○	0.1		
豚の脂肪	0.1	0.1	○	0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1				【牛及び豚の脂肪参照】
牛の肝臓	0.1	0.1	○	0.1		
豚の肝臓	0.1	0.1	○	0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1		0.1		
牛の腎臓	0.1	0.1	○	0.1		
豚の腎臓	0.1	0.1	○	0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1		0.1		
牛の食用部分	0.1	0.1	○			【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.1	0.1	○			【豚の肝臓及び腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.1				【その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.1	0.1	○	0.1		
鶏の筋肉	0.1	0.1	○	0.1		
鶏の脂肪	0.1	0.1	○	0.1		
鶏の肝臓	0.1	0.1	○	0.1		
鶏の腎臓	0.1	0.1	○	0.1		
鶏の食用部分	0.1	0.1	○			【鶏の肝臓及び腎臓参照】
鶏の卵	0.3	0.3		0.3		
はちみつ	0.9	0.7	○・申			推:0.86

太枠:本基準(暫定基準以外の基準)を見直した基準値

○:既に、国内において動物用医薬品として承認されているもの

申:動物用医薬品の承認申請等に伴い基準値設定依頼がなされたもの

推:推定される残留濃度

(別紙2)

タイロシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.1	1.5	1.0	2.1	1.0
牛の脂肪	0.1				
牛の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.1	0.1	0.0	0.3	0.0
豚の筋肉	0.1	4.2	3.3	4.3	3.1
豚の脂肪	0.1				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0
豚の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1				
乳	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
鶏の筋肉	0.1	1.9	1.4	2.0	1.4
鶏の脂肪	0.1				
鶏の肝臓	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1
鶏の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1
鶏の卵	0.3	12.4	9.8	14.3	11.3
はちみつ	0.9	0.7	0.5	1.0	1.0
計		47.6	49.4	61.0	39.7
ADI 比 (%)		7.8	27.2	9.5	6.4

TMDI: 理論最大一日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成18年 9月 4日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年 9月10日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 5月29日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成26年 3月10日	残留農薬基準告示
平成28年11月 2日	インポートトレランス申請（はちみつ）
平成28年11月14日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年11月29日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年12月27日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成29年 7月18日	残留農薬基準告示
平成31年 2月14日	農林水産省から畜産物への基準値設定依頼（はちみつ）
平成31年 2月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成31年 2月22日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成31年 2月27日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和 元年 9月20日	残留農薬基準告示
令和5年 7月 12日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の承認事項変更の承認について意見聴取（はちみつ）
令和5年 7月 12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和5年10月 18日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和5年10月 27日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和6年 6月 25日	食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会

● 食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

◎ 穂山	浩	星薬科大学薬学部教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○ 折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部教授
加藤	くみ子	北里大学薬学部教授
神田	真軌	東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
近藤	麻子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
佐藤	洋	岩手大学農学部教授
佐野	元彦	東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵	雅之	東京農業大学応用生物科学部教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事
田口	貴章	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
堤	智昭	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
中島	美紀	金沢大学ナノ生命科学研究所教授
野田	隆志	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問

(◎：部会長、○：部会長代理)

答申（案）

タイロシンについては、以下のとおり食品中の動物用医薬品の残留基準を設定することが適当である。

タイロシン

今回残留基準を設定する「タイロシン」の規制対象は、畜産物にあってはタイロシンAのみとし、はちみつにあってはタイロシンA及びタイロシンBとする。ただし、タイロシンBはタイロシンAの濃度に換算するものとする。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.1
豚の筋肉	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分 ^{注2)}	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1
乳	0.1
鶏の筋肉	0.1
鶏の脂肪	0.1
鶏の肝臓	0.1
鶏の腎臓	0.1
鶏の食用部分	0.1
鶏の卵	0.3
はちみつ	0.9

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

府 食 第 6 4 8 号
令 和 5 年 10 月 18 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5年7月12日付け厚生労働省発生食0712第6号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたタイロシンに係る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1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

タイロシンの許容一日摂取量を0.011 mg/kg体重/日とする。

別添 1

動物用医薬品評価書

タイロシン (第4版)

令和5年（2023年）10月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	5
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	6
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	6
○要 約	8
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯及び使用状況等	10
 II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 薬物動態試験	12
(1) 薬物動態試験(ラット)	12
(2) 薬物動態試験(イヌ)	13
(3) 薬物動態試験(牛)	15
(4) 薬物動態試験(豚)	18
(5) 薬物動態試験(鶏)	21
2. 残留試験	23
(1) 残留試験(牛)	23
(2) 残留試験(豚)	26
(3) 残留試験(鶏)	27
(4) 残留試験(七面鳥)	30
(5) 残留試験(はちみつ①)	31
(6) 残留試験(はちみつ②)	33
(7) 残留試験(はちみつ③)	34
(8) 残留試験(はちみつ、蜂児)	38
3. 遺伝毒性試験	40
4. 急性毒性試験	41
5. 亜急性毒性試験	41
(1) 6週間亜急性毒性試験(ラット)	41
(2) 亜急性毒性試験(イヌ)	42
6. 慢性毒性試験	43
(1) 1.5年間慢性毒性試験(マウス)	43

(2) 1 年間慢性毒性試験(ラット).....	43
(3) 17 か月間慢性毒性試験(ラット).....	44
(4) 2 年間慢性毒性試験(ラット).....	44
(5) 2 年間慢性毒性試験(イヌ).....	45
7. 慢性毒性/発がん性試験	46
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性試験(ラット)	46
8. 生殖発生毒性試験	47
(1) 2 世代繁殖毒性試験(マウス)	47
(2) 3 世代繁殖毒性試験(ラット).....	47
(3) 繁殖毒性試験(ラット)	48
(4) 発生毒性試験(マウス).....	48
(5) 発生毒性試験(ラット)	49
9. 対象動物を用いた安全性試験	49
(1) 安全性試験(牛).....	49
(2) 安全性試験(豚).....	49
(3) 安全性試験(鶏).....	49
(4) 安全性試験(ウズラ、カモ、七面鳥)	50
10. その他の試験	50
(1) 薬理試験	50
(2) 神経毒性	51
(3) 代謝酵素との相互作用	51
(4) 皮膚及び眼刺激性.....	51
(5) 感作性	52
(6) 抗原性	52
(7) <i>in vitro</i> ホルモン刺激性	52
11. 微生物学的影響に関する試験	53
(1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)①	53
(2) 臨床分離菌に対する MIC ②.....	53
(3) 糞便結合試験(ヒト)	54
12. ヒトにおける知見	55
Ⅲ. 国際機関等の評価.....	56
1. JECFA における評価	56
2. EMEA における評価	56
3. FDA における評価	57
4. 豪州政府における評価	57
Ⅳ. 食品健康影響評価.....	58
1. 薬物動態及び残留試験について	58
2. 毒性学的影響について	58

(1) 遺伝毒性試験について.....	58
(2) 急性毒性試験について.....	58
(3) 亜急性毒性試験について	59
(4) 慢性毒性及び慢性毒性/発がん性試験について.....	59
(5) 生殖発生毒性試験について.....	59
(6) 毒性学的 ADI について.....	60
3. 微生物学的影響について	60
(1) タイロシン残留物による微生物学的影響.....	60
(2) 微生物学 ADI について.....	60
4. ADI の設定について.....	61
▪ 別紙：検査値等略称	65
▪ 参照	66

〈審議の経緯〉

第 1 版関係

- 2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
- 2006 年 9 月 4 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0904002 号）
- 2006 年 9 月 7 日 第 158 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006 年 10 月 6 日 第 60 回動物用医薬品専門調査会
- 2011 年 4 月 27 日 第 45 回肥料・飼料等専門調査会
- 2012 年 6 月 21 日 第 436 回食品安全委員会（報告）
- 2012 年 6 月 21 日 から 7 月 20 日 国民からの御意見・情報の募集
- 2012 年 9 月 5 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
- 2012 年 9 月 10 日 第 446 回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）
- 2014 年 3 月 10 日 残留基準告示（参照 71）

第 2 版関係

- 2016 年 11 月 14 日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1114 第 6 号）、関係資料の
接受
- 2016 年 11 月 22 日 第 630 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016 年 11 月 29 日 第 631 回食品安全委員会（審議）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）
- 2017 年 7 月 18 日 残留基準告示（参照 80）

第 3 版関係

- 2019 年 2 月 20 日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0220 第 9 号）、関係資料の
接受
- 2019 年 2 月 26 日 第 732 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019 年 3 月 5 日 第 733 回食品安全委員会（審議）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）

第 4 版関係

- 2023 年 7 月 13 日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0712 第 6 号）、関係資料の
の接受
- 2023 年 7 月 18 日 第 906 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023 年 8 月 7 日 第 190 回肥料・飼料等専門調査会
- 2023 年 8 月 29 日 第 910 回食品安全委員会（報告）

2023 年 8 月 30 日 から 9 月 28 日まで 国民からの意見・情報の募集

2023 年 10 月 11 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 10 月 17 日 第 917 回食品安全委員会（報告）
10 月 18 日付けで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

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 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	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 洌子
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

(2017 年 1 月 6 日まで)	(2018 年 6 月 30 日まで)	(2018 年 7 月 1 日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長*）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山本 茂貴（委員長代理*）
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本 茂貴	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充

*：2018 年 7 月 2 日から

(2021 年 7 月 1 日から)

山本 茂貴 (委員長)
 浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
 川西 徹 (委員長代理 第二順位)
 脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
 香西 みどり
 松永 和紀
 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〉

(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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011 年 9 月 30 日まで)

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 舘田 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 菫子
 高木 篤也 吉田 敏則

(2013 年 9 月 30 日まで)

唐木 英明 (座長)
 津田 修治 (座長代理)
 青木 宙 舘田 一博
 秋葉 征夫 戸塚 恭一
 池 康嘉 細川 正清
 今井 俊夫 宮島 敦子
 江馬 眞 山中 典子
 桑形 麻樹子 吉田 敏則
 下位 香代子
 高橋 和彦

(2023 年 9 月 30 日まで)

森田 健 (座長*)
 川本 恵子 (座長代理*)
 吉田 敏則 (座長代理*)

(2023 年 10 月 1 日から)

森田 健 (座長*)
 川本 恵子 (座長代理*)
 吉田 敏則 (座長代理*)

赤沼 三恵	植田 富貴子	赤沼 三恵	佐々木 一昭
新井 鐘蔵	小林 健一	新井 鐘蔵	高橋 研
荒川 宜親	佐々木 一昭	井上 薫	平田 暁大
井上 薫	高橋 研	今井 俊夫	山田 雅巳
今田 千秋	中山 裕之	植田 富貴子	山中 典子

*:2022 年 4 月 25 日から *:2022 年 4 月 25 日から

〈第 190 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）

要 約

マクロライド系の抗生物質である「タイロシン」について、JECFA レポート、動物用医薬品承認申請時資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。今回、残留基準値の設定に係る評価要請に伴い、はちみつの残留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、豚及び鶏）、残留試験（牛、豚、鶏、七面鳥及びはちみつ）、遺伝毒性試験、急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ、鶏及びウズラ）、亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）、慢性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性試験（ラット）、生殖発生毒性試験（マウス及びラット）、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

タイロシンは、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性はなく、一日摂取許容量（ADI）の設定は可能であると考えられた。また、発がん性はみられなかった。

毒性学的 ADI については、ラットの 1 年間慢性毒性試験における無毒性量（NOAEL） 39 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100 を適用し、0.39 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

一方、微生物学的 ADI については、VICH の算出式に基づいて 0.011 mg/kg 体重/日と設定された。

この微生物学的 ADI の 0.011 mg/kg 体重/日は、毒性学的 ADI の 0.39 mg/kg 体重/日より小さく、毒性学的な安全性も担保していると考えられることから、タイロシンの ADI を 0.011 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤（動物用医薬品）

2. 有効成分の一般名

和名：タイロシン

英名：Tylosin

3. 化学名

タイロシン A

IUPAC

英名：(10E,12E)-(3R,4S,5S,6R,8R,14S,15R)-14-((6-deoxy-2,3-di-O-methyl-D-allopyranosyl)oxymethyl)-5-((3,6-dideoxy-4-O-(2,6-dideoxy-3Cmethyl-L-ribo-esopyranosyl)-3-dimethylamino-D-glucopyranosyl)-oxy)-6formylmethyl-3-hydrioxo-4,8,12-trimethyl-9-oxoheptadeca-10,12-dien-15-olide

CAS (1401-69-0)

タイロシン B

IUPAC

英名：2-((4R,5S,6S,7R,9R,11E,13E,15R,16R)-6-((2R,3R,4S,5S,6R)-4-(dimethylamino)-3,5-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-(((2R,3R,4R,5R,6R)-5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl)acetaldehyde

CAS (11032-98-7)

タイロシン C

IUPAC

英名：2-((4R,5S,7R,9R,11E,13E,16R)-6-((2R,3R,4R,5S,6R)-5-((2S,4R,5S,6S)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-15-(((2R,3R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-3-methoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-16-ethyl-4-hydroxy-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl)acetaldehyde

CAS (11049-15-3)

り産生される 16 員環のマクロライド系抗生物質で、グラム陽性菌、マイコプラズマ及びある種のグラム陰性菌に対し有効である。タイロシンは他のマクロライド系抗生物質同様、リボソームの 50S サブユニットと結合し、アミノアシル tRNA 及びペプチジル tRNA の転移反応を抑制することによってタンパク質合成を阻害し、菌の増殖を抑制する。(参照 4、5)

タイロシンは、タイロシン A を主成分とし、その他、デスミコシン (タイロシン B)、マクロシン (タイロシン C) 及びレロマイシン (タイロシン D) を少量含有する混合物である。微生物学的活性の大部分はタイロシン A に存在し、タイロシン B、C 及び D 並びにジヒドロデスミコシン (代謝物) の微生物学的活性はタイロシン A のそれぞれ約 83、75、35 及び 31%であった。

牛、豚、鶏等において、タイロシン塩基並びにそのリン酸塩及び酒石酸塩がタイロシン感受性微生物による感染症の治療に使用される。(参照 2、6、7)

国内では、動物用医薬品として、タイロシン塩基の牛及び豚用注射剤、リン酸塩の豚及び鶏用飼料添加剤並びに酒石酸塩の牛、豚及び鶏用飲水添加剤が承認されている。また、みつばちにおいて、タイロシン酒石酸塩の *Paenibacillus larvae* によるみつばちのアメリカ腐蛆病に対する使用が 2017 年に承認されている。(参照 82)

海外では、2016 年 5 月現在、EU 諸国、米国、アジア諸国等で牛、豚、羊、鶏、七面鳥等を対象とした動物用医薬品が承認されている。また、米国、カナダ及びプエルトリコでは、みつばちのアメリカ腐蛆病に対する使用が承認されている。(参照 72)

タイロシンは、人用医薬品としては使用されていない。

今回、厚生労働省から、はちみつに関する残留基準値の設定に伴う食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る試験の概要

本評価書では、JECFAレポート、動物用医薬品承認及び事項変更承認申請資料、インポートトレランス申請資料等を用いてタイロシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称については別紙に記載した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット）

ラット（系統不明、5匹/群）を用いたタイロシン塩基又は酒石酸タイロシンの経口投与（タイロシンとして 50 mg/kg 体重）試験が実施された。経時的（投与 15 及び 30 分、1、2、4、5、7 及び 24 時間後）に血清中のタイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

投与 1～2 時間後には低濃度（ $\leq 1.35 \mu\text{g/mL}$ ）が検出されたが、個体差が大きかったため、明確な傾向は認められなかった。血清中のタイロシン濃度は投与 5 時間後には LOQ（ $0.1 \mu\text{g/mL}$ ）未満に低下した。（参照 2、7）

ラット（系統不明、6 匹/時点）を用いた ^3H -タイロシンの単回経口投与試験が実施された。投与 24 時間及び 7 日後の消化管内、糞及び尿中の放射活性の回収率を調べた。

投与後の消化管内、糞及び尿中の放射活性回収率を表 1 に示した。

投与 24 時間後では、放射活性は主に消化管内（17.5～57.7%）及び糞中（0～55.0%）から回収され、尿中には少量（0.3～2.8%）排泄された。

血液、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中から放射活性は検出されなかった。

投与 7 日後では、放射活性は主に糞中（36.3～93.9%）から回収され、消化管内（1.1～2.1%）に少量分布し、尿中から少量（1.7～3.6%）排泄された。（参照 2、8）

表 1 ラットにおける ^3H -タイロシン単回経口投与後の放射活性回収率 (%)

試料	投与 1 日後 (24 h)	投与 7 日後
消化管内	17.5～57.7	1.1～2.1
糞	0～55.0	36.3～93.9
尿	0.3～2.8	1.7～3.6

ラット（系統不明、6 匹）に ^3H -タイロシンを非標識タイロシン乳酸塩とともに単回経口投与した結果、投与 7 時間後までに血中から放射活性は検出されなかった。（参照 2、8）

ラット（系統不明、雄、4 匹）に非標識タイロシンを 3 日間経口投与（10

mg/kg 体重/日) した後、続いて同量の ^{14}C -タイロシン¹を 5 日間強制経口投与した。糞及び尿中の排泄量を測定するとともに、最終投与 4 時間後の組織（肝臓、腎臓及び脂肪）中の放射活性を測定した。組織中放射活性は、肝臓で 0.23 mg eq/kg、腎臓で 0.18 mg eq/kg 及び脂肪で 0.08 mg eq/kg であった。約 99%の放射活性が糞中に、1%が尿中に排泄された。抽出可能な糞中放射活性の比率は 93%であった。ラット糞中の抽出可能な残留物の主要成分は、タイロシン D (10%)、タイロシン A (6%) 並びにタイロシン C 及びジヒドロデスミコシン (4%) であった。残りの極性がより高い代謝物は、特定されなかった。（参照 2、7、9）

ラット（Fischer 344 系、雌雄各 4 匹）を用いた ^{14}C -タイロシン²の 4 日間強制経口投与（10 mg/kg 体重/日）試験を実施した。尿及び糞を毎日採取し、最終投与 4 時間後の肝臓及び腎臓を採取した。肝臓、尿及び糞は LSC により放射活性を測定し、臓器及び排泄物中の代謝物は ISP/MS により検討した。

排泄された放射活性の約 95%が糞中に認められた。最終投与 4 時間後の肝臓における平均放射活性は 0.09 mg eq/kg であった。放射活性の分画により肝臓中にタイロシン A 及び D、ジヒドロデスミコシン並びにシスチニルタイロシン A 等の多数の代謝物が存在することが示唆された。糞中の主要代謝物としてタイロシン D (24%) 及びジヒドロデスミコシン (11%) が存在した。糞中の微量成分としては、タイロシン A、タイロシン C、タイロシン A のセコ酸、タイロシン D のセコ酸及びデスメチルジヒドロデスミコシンが含まれていた。セコ酸は、マクロライド環におけるラク톤の加水分解生成物である。（参照 2、7、10）

（2）薬物動態試験（イヌ）

イヌ（2 匹）を用いたタイロシン塩基の反復経口投与（カプセル投与:25 及び 100 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与開始 1、15 及び 29 日目に経時的（投与 0、1、2、3、4、5、6 及び 7 時間後）に採血し、血清中のタイロシン濃度を測定した。

その結果、血清中 $C_{\max}$ は、25 mg/kg 体重/日投与群で投与 2 時間後（投与開始 1、15 及び 29 日目でそれぞれ 1.4、2.7 及び 2.7 $\mu\text{g/mL}$ ）にみられたのに対し、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 2～5 時間後に持続的に高値（ $C_{\max}$ はそれぞれ 2.7、4.6 及び 3.4 $\mu\text{g/mL}$ ）がみられた。いずれの場合も $C_{\max}$ に大きな差はみられず、用量依存性はみられなかった（表 2）。（参照 2、7、11）

¹ タイロシンの 16 員ラクトン環を ^{14}C 標識した。

² タイロシンのマクロライド環の 5 位を ^{14}C 標識した

表 2 イヌにおけるタイロシン反復経口投与後の血清 $C_{\max}$ 及び $T_{\max}$

投与量 (mg/kg 体重/日)	反復投与日数 (日)					
	1		15		29	
	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (h)
25	1.4	2	2.7	2	2.7	2
100	2.7	4	4.6	4~5	3.4	2

十二指腸フisstelを装着したイヌ（4 匹）を用いたタイロシン塩基の単回十二指腸内投与（25 mg/kg 体重）試験が実施された。経時的（投与 0.25、0.5、1、2、3、4 及び 5 時間後）に採血した。また、被験動物のうち 2 匹にはその後同量を単回経口投与し、同様に経時的に採血した。血清及び尿中の抗菌活性をバイオアッセイにより測定した。

十二指腸内投与では投与 0.5~2 時間後に $C_{\max}$ (1.77~1.98 $\mu\text{g/mL}$) が認められた後、速やかに減衰した。一方、経口投与では血清中濃度の上昇はほとんどみられなかった。また、投与 5 時間後の尿中回収率は、十二指腸内投与では 7.2% (4 例の平均値)、経口投与では 2% (血清中に抗菌活性がみられた 1 例の値) であった。(参照 2、7、11)

イヌ (8 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 8 日間経口投与 (カプセル投与: 1、10 及び 100 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与直前 (前日の投与 24 時間後) 及び最終投与 2 時間後の血中のタイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した (LOD:0.15 $\mu\text{g/mL}$)。

その結果、最終投与 2 時間後には血中濃度の上昇が投与量の増加とともに認められた (各投与量それぞれ LOD 未満~2.15、LOD 未満~2.15、0.198~9.5 $\mu\text{g/mL}$) が、用量依存性はみられず、いずれの投与量でも最終投与直前の各投与直前の濃度 (トラフ濃度) は、LOD 未満又は LOD 付近にまで低下していた。(参照 2、7、11)

イヌ (雄 10 匹、雌 14 匹) を用いた 2 年間慢性毒性試験において、タイロシン塩基の経口投与 (カプセル投与: 1、10 及び 100 mg/kg 体重/日) 後、経時的 (148、622 及び 723 回の各投与直前 (前日の投与 24 時間後) 及び各投与 2 時間後) に血清中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

それぞれの投与回の前後における血清中濃度を表 3 に示した。

1 mg/kg 体重/日投与群では、いずれの時点においても LOD (0.10 $\mu\text{g/mL}$) を超える個体はなかった。10 mg/kg 体重/日投与群では、トラフ濃度はほとんど LOD 未満 (148 回の投与直前に 1 例のみ検出) で、投与 2 時間後には LOD 未満~1.9 $\mu\text{g/mL}$ であった。100 mg/kg 体重/日投与群では、各投与直前は LOD 未満~0.43 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 2 時間後は LOD 未満~35 $\mu\text{g/mL}$ であった。血清中

タイロシン濃度は、723 回投与後が 148 及び 622 回投与後より低い傾向がみられた。

表 3 イヌにおけるタイロシン反復（長期）経口投与後の血清中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与量 (mg/kg 体重/ 日)	性別	反復投与回数（回）					
		148		622		723	
		投与直前 ^a	投与 2h 後	投与直前	投与 2h 後	投与直前	投与 2h 後
1	雄	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	雌	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
10	雄	<LOD	<LOD $\sim$ 0.18	<LOD	<LOD $\sim$ 0.95	<LOD	<LOD $\sim$ 0.11
	雌	<LOD $\sim$ 0.11	<LOD $\sim$ 1.9	<LOD	<LOD $\sim$ 0.43	<LOD	<LOD $\sim$ 1.5
100	雄	<LOD	3.5 $\sim$ 35	<LOD $\sim$ 0.13	0.13 $\sim$ 5.5	<LOD	11 $\sim$ 14
	雌	<LOD $\sim$ 0.43	0.25 $\sim$ 23	<LOD $\sim$ 0.13	<LOD $\sim$ 27	<LOD	<LOD $\sim$ 14

・ a：前日の投与 24 時間後

・ <LOD：0.10 $\mu\text{g/mL}$

本試験の追加試験（投与量:200 及び 400 mg/kg 体重/日、573、727 及び 842 回の各投与 2 時間後に測定）では、血清中タイロシン濃度は、8.0 $\sim$ 29 $\mu\text{g/mL}$ であった。試験の進行とともに濃度が高くなることはなく、蓄積性は示さなかった。（参照 2、7、12）

（3）薬物動態試験（牛）

新生子牛（5 頭/投与群、2 頭/対照群）に酒石酸タイロシンを代用乳に混じて 4、7 及び 10 日間経口投与（1,000 mg/頭を 1 日 2 回）試験が実施された。投与前及び各日の 1 回目の投与 4 時間後に採血を行った。各投与期間最終日の 1 回目の投与 4 時間後に肺を採取し、血清及び肺中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。なお、タイロシンの投与量は平均 48 mg/kg 体重/日であった。

投与期間による血清及び肺中濃度に有意差はみられず、4、7 及び 10 日間投与群で平均血清中濃度はそれぞれ 0.41、0.37 及び 0.42 $\mu\text{g/mL}$ 、平均肺中濃度はそれぞれ 1.76、3.16 及び 3.17 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 2、13）

子牛（ホルスタイン種、1 $\sim$ 3 週齢、43 頭）を用いたタイロシン塩基の単回筋肉内投与（タイロシンとして 17.6 mg/kg 体重）による 2 回の試験が実施された。

投与 2 $\sim$ 48 時間後の血液及び肺を採取し、血清及び肺組織中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

試験 1 では、血清中 C_{max} は投与 2 時間後に約 2.1 $\mu\text{g/mL}$ 、肺中 C_{max} は投与 6 時間後に 12.6 $\mu\text{g/g}$ であった。投与 24 時間後の肺組織中濃度は 4.5 $\mu\text{g/mL}$ 、肺組織中の AUC は血清中の AUC の約 7 倍であった。

試験 2 では、血清中 $C_{\max}$ は投与 2 時間後に $2.3 \mu\text{g/mL}$ 、肺組織中 $C_{\max}$ は投与 24 時間後に $15.7 \mu\text{g/g}$ であった。血清中濃度は投与 48 時間後には $0.1 \mu\text{g/mL}$ 以下となったが、肺組織中濃度は $2.2 \mu\text{g/g}$ であった。肺中の AUC は血清中の約 16 倍であった。（参照 2、14）

同じマクロライド系であるエリスロマイシンやジョサマイシンと同様に、タイロシンでは血清中濃度よりも肺組織中濃度が高くなる傾向がみられるとの報告がある。（参照 14）

子牛（ホルスタイン種、1～3 週齢、45 頭）を用いたタイロシン塩基の 1～5 日間筋肉内投与（タイロシンとして 17.6 mg/kg 体重）試験が実施された。最終投与 2、12 及び 36 時間後の血液及び肺を採取し、血清及び肺中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

投与期間の違いにより血清中及び肺中タイロシン濃度に差はみられなかった。（参照 2、14）

子牛（ホルスタイン種、16 頭）を用いたタイロシン塩基の単回筋肉内及び皮下投与（ 10 mg/kg 体重）試験が実施された。血液を投与 0.5～24 時間後に採取し、血清中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

血清中濃度の上昇、 $T_{\max}$ 、その後の減衰は、いずれの投与経路においても類似していた。また、AUC は両者間に差はなかったが、皮下投与の方が投与 3 時間後以降により高い血清中濃度が持続する傾向があった。（参照 2、15）

乳牛（ホルスタイン種、4 頭）を用いた酒石酸タイロシンの単回静脈内投与（ 20 mg/kg 体重）試験が実施された。タイロシンの乳汁中濃度は、投与 2 時間後以降血清中濃度以上となり、その後は常に血清中濃度を上回った。

潜在性乳房炎罹患乳牛（ホルスタイン種、4 頭）を用いた酒石酸タイロシンの筋肉内投与（ 20 mg/kg 体重）試験が実施された。タイロシンは速やかに乳汁中に移行し、投与 30 分後には乳汁及び血清中濃度は平衡化した。乳汁中濃度は投与 1 時間後には血清中濃度を上回り、以後その状態が続いた。健康牛の乳汁中 $C_{\max}$ /血清中 $C_{\max}$ は約 2.5、乳房炎罹患牛の乳汁中 $C_{\max}$ /血清中 $C_{\max}$ は 1.6 であった。（参照 2、16）

子牛（ホルスタイン種、約 4 か月齢、2 頭/投与群、1 頭/対照群）を用いた ^{14}C -タイロシン³の 3 日間筋肉内投与（ 17.6 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与群の尿及び糞は投与前日から毎日採取した。最終投与 4 時間後に、

³ タイロシンのマクロライド環の 5 位を ^{14}C 標識した。

肝臓、腎臓、筋肉、皮膚等の組織及び胆汁を採取し、LSCにより排泄物、組織及び胆汁の放射活性を測定した。また、HPLCによりタイロシン A 濃度を、バイオアッセイにより微生物活性を、HPLC 及び HPLC/ISP/MS/LSC により放射活性の代謝物パターンをそれぞれ測定した。

平均総残留量(放射活性)は、肝臓 25.2 mg eq/kg、腎臓 47.8 mg eq/kg、筋肉 2.9 mg eq/kg、脂肪 1.5 mg eq/kg 及び胆汁 77.2 mg eq/L であった。HPLC により分析したタイロシン A の平均残留量は、肝臓 2.6 µg/g、腎臓 6.9 µg/g、筋肉 0.7 µg/g 及び脂肪 0.9 µg/g (組織総残留のそれぞれ 10.5、14.5、24.1 及び 61.8%) であった。肝臓、腎臓及び筋肉における微生物学的活性は、総残留のそれぞれ 33.3、39.3 及び 34.5% であった。また、肝臓、腎臓及び筋肉内の微生物学的残留量のそれぞれ 31.0、36.7 及び 70.0% がタイロシン A であった。

HPLC/ISP/MS/LSC により分析した各組織中のタイロシン A の総残留に占める割合は、肝臓 34%、腎臓 20%、筋肉 34% 及び脂肪 22% であった。肝臓及び腎臓におけるその他の主要代謝物として、タイロシン D、タイロシン C 及びシスチニルタイロシン A が認められた。

総放射活性の約 1/5 は尿中に、残りは糞中に排泄された。糞中からはタイロシン A、C 及び D 並びにジメチルタイロシン D が、尿中からはシスチニルタイロシン A が主要代謝物として認められた。(参照 2、17)

乳牛(ホルスタイン種及びガンジー種各 1 頭)を用いて静脈内、筋肉内及び経口投与によるタイロシン及び酒石酸タイロシンの投与試験が実施された(表 4)。経時的(投与 0、2、4、6、8、24、26、28、30、32 及び 48 時間後)に血液、乳汁及び尿を採取した。なお、各時点の搾乳は完全に実施し、尿もカテーテルで全量採取した。

表 4 乳牛を用いたタイロシン投与試験方法

	投与時点							
	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週	第 7 週	第 8 週
投与経路	静脈内	筋肉内	経口	静脈内	筋肉内	経口	経口	経口
被験物質	タイロシン	タイロシン	タイロシン	酒石酸タイロシン	酒石酸タイロシン	酒石酸タイロシン	タイロシン	酒石酸タイロシン
投与量 (mg/kg 体重)	5	5	5	5	5	5	50	50

・各週単回投与

静脈内及び筋肉内投与では、血中濃度はごく僅かな上昇にとどまったが、乳汁中濃度は 2～8 時間にわたり 1 µg/mL 以上を示し、投与 26～32 時間後まで検出可能であった。経口投与では、血中、尿中及び乳汁中濃度はほとんど上昇しなかった。タイロシン 5 mg/kg 体重/日の経口投与では、血液中及び乳

汁中濃度の上昇はみられず、尿中濃度は、いずれも 2 µg/mL 未満であった。タイロシン及び酒石酸タイロシン 50 mg/kg 体重/日の経口投与では、血中濃度は僅かに上昇したが乳汁中からは検出されず、尿中濃度は、2 例を除き全て 2 µg/mL 未満であった。（参照 2、18）

（４）薬物動態試験（豚）

子豚（各 12 頭/群）を用いたタイロシン塩基の 1～3 日間筋肉内投与（8.8 mg/kg 体重、1 日 2 回）試験が実施された。最終投与 2、4 及び 12 時間後（各 4 頭）の血中及び肺組織中濃度をバイオアッセイにより測定した。投与 2 時間後の血中濃度は 1.4～1.6 µg/mL、肺組織中濃度は 2.2～6.7 µg/mL であった。投与 12 時間後でも、血中及び肺組織中濃度は LOD 以上であった。（参照 2、19）

豚（6 頭）を用いたリン酸タイロシンの単回強制経口投与（110 mg/kg 体重）試験が実施された。経時的（投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後）に採血を行い、血清中のタイロシン活性をバイオアッセイにより測定した。

各動物の血清中 C_{max} は投与 0.5～2 時間後にみられ、その後速やかに減衰し、投与 12 時間後に平均 0.23 µg/mL となり、投与 24 時間後には全例が LOD 未満となった。（参照 2、20）

子豚（30 日齢、5 頭/群）を用いた酒石酸タイロシンの単回静脈内投与又はカテーテルを用いた単回強制胃内投与（タイロシンとして 30 mg(力価)/kg 体重）のクロスオーバー試験（実験間隔 1 週間）が実施された。経時的（投与 10、20(静脈内投与群のみ)及び 30 分後並びに 1、2、3、4、6、8 及び 24 時間後）に採血を行い、バイオアッセイにより血漿中タイロシン濃度を測定した。

経口投与では、投与 10 分後から血漿中濃度が確認され、平均投与 1.4 時間後に C_{max} (2.4 µg/mL) を示した。その後減少し、投与 24 時間後では 1/10 例 (0.052 µg/mL) を除き、血漿中タイロシンは検出されなかった。

また、血漿中濃度曲線から求めた経口及び静脈内投与における AUC はそれぞれ 10.4 及び 46.2 µg/mL·h で、AUC の比較による経口投与の生物学的利用率は約 22.5%と算定された。（参照 2、21）

豚（WL 種、雌雄、6 頭/投与群、1 頭/対照群）にリン酸タイロシンを水に懸濁して胃カテーテルを用いて単回強制胃内投与（タイロシンとして 50 mg/kg 体重）した薬物動態試験が実施された。投与 10 及び 30 分後並びに 1、2、8 及び 24 時間後に組織等（肺、肝臓、脾臓、膵臓、胆汁、副腎、腎臓、心筋、筋肉(背部及び臀部)、大脳、小脳、延髄、脊髄、生殖器、リンパ節、気管、皮膚、皮下脂肪、血清、消化管及び消化管内容物）を採取し、バイオ

アッセイにより各試料中濃度を測定し、体内分布及び消失について検討した。

血清中濃度は、投与 10 分後から認められ、投与 1 時間後には $C_{\max}$ ($8.53 \mu\text{g/mL}$) を示した。その後、順次減少し、投与 8 時間後には $0.5 \mu\text{g/mL}$ であったが、投与 24 時間後には検出されなかった。各組織には速やかに分布し、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓等の主要臓器では、投与 1 時間後に最高値を示すものが多かった。最も高い濃度は胆汁中 ($793.75 \mu\text{g/mL}$) で認められた。
(参照 2、22)

豚(去勢雄、1 頭)に非標識タイロシンを 2 週間混餌投与 (110ppm) した後、 ^{14}C -タイロシン⁴を 3 日間混餌投与 (110ppm) した。糞及び尿を採取するとともに、最終投与 4 時間後に、組織(筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、脳、肺、脾臓、心臓、膵臓及び消化管内容物)の放射活性を LSC により測定した。代謝物については TLC により分析した。

約 99%の放射活性が糞中に、1%が尿中に排泄された。抽出可能な糞中放射活性の比率は 85%であった。豚糞中の抽出可能な残留物の主要成分は、タイロシン D (33%)、タイロシン A (6%) 及びジヒドロデスミコシン (8%) で、少なくとも 10 種類の微量代謝物が存在した。組織中放射活性は、いずれの組織でも低く、比較的高かったのは胆汁及び小腸(それぞれ 9.52 及び 0.25 mg eq/kg) で、肝臓及び腎臓では 0.18 mg eq/kg 、その他の組織では、いずれも 0.06 mg eq/kg 未満であった。豚の肝臓からは少なくとも 4 種類の代謝物が検出され、活性を有する代謝物のジヒドロデスミコシンがそのうちのひとつとして同定された。その他、極性の高い代謝物も検出された。(参照 2、23)

豚(去勢雄、3 頭)を用いた ^{14}C -タイロシン⁵の 5 日間混餌投与 (220ppm : 約 3.2 mg/kg 体重/日)試験が実施された。最終投与 4 時間後に、組織(肝臓、腎臓、筋肉、肺、脂肪及び皮膚)及び胆汁を採取して LSC により分析した。また、尿及び糞についても分析を行い、排泄経路を調べた。肝臓及び腎臓については、代謝物も検討した。

最終投与 4 時間後の各組織中放射活性を表 5 に示した。組織中放射活性は、肝臓及び腎臓で高値を示した。

表 5 豚における ^{14}C -タイロシン 5 日間混餌投与後の各組織中放射活性濃度 (mg eq/kg)

組織	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	肺	皮膚
平均放射活性量	0.45	0.46	0.07	0.05	0.17	0.07

⁴ タイロシンのラクトン環を ^{14}C 標識した。

⁵ タイロシンのマクロライド環の 5 位を ^{14}C 標識した。