

(案)

動物用医薬品・飼料添加物評価書

タイロシン

2011年4月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目次

	頁
1	
2	
3	○審議の経緯.....3
4	○食品安全委員会委員名簿.....3
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.....4
6	○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....4
7	○要 約.....5
8	
9	I. 評価対象動物用医薬品の概要.....6
10	1. 用途.....6
11	2. 有効成分の一般名.....6
12	3. 化学名.....6
13	4. 分子式.....6
14	5. 分子量.....6
15	6. 構造式.....7
16	7. 開発の経緯及び使用状況等.....7
17	
18	II. 安全性に係る試験の概要.....8
19	1. 薬物動態試験.....8
20	(1) 薬物動態試験（ラット）.....8
21	(2) 薬物動態試験（イヌ）.....9
22	(3) 薬物動態試験（牛）.....11
23	(4) 薬物動態試験（豚）.....14
24	(5) 薬物動態試験（鶏）.....17
25	2. 残留試験.....20
26	(1) 残留試験（牛）.....20
27	(2) 残留試験（豚）.....23
28	(3) 残留試験（鶏）.....24
29	(4) 残留試験（七面鳥）.....26
30	3. 遺伝毒性試験.....27
31	4. 急性毒性試験.....28
32	5. 亜急性毒性試験.....29
33	(1) 6週間亜急性毒性試験（ラット）.....29
34	(2) 亜急性毒性試験（イヌ）.....30
35	(3) 14日間亜急性毒性試験（牛）.....31
36	(4) 10日間亜急性毒性試験（豚）.....31
37	(5) 亜急性毒性試験（鶏）.....31
38	(6) 亜急性毒性試験（ウズラ、カモ、七面鳥）.....32
39	6. 慢性毒性試験.....32
40	(1) 1.5年間慢性毒性試験（マウス）.....32

1	(2) 1年間慢性毒性試験(ラット) .....	33
2	(3) 17ヶ月間慢性毒性試験(ラット) .....	34
3	(4) 2年間慢性毒性試験(ラット) .....	34
4	(5) 2年間慢性毒性試験(イヌ) .....	35
5	7. 慢性毒性/発がん性試験 .....	36
6	(1) 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット) .....	36
7	8. 生殖発生毒性試験 .....	37
8	(1) 2世代繁殖毒性試験(マウス) .....	37
9	(2) 3世代繁殖毒性試験(ラット) .....	38
10	(3) 繁殖毒性試験(ラット) .....	38
11	(4) 発生毒性試験(マウス) .....	39
12	(5) 発生毒性試験(ラット) .....	39
13	9. その他の試験 .....	40
14	10. 微生物学的影響に関する試験 .....	42
15	(1) 臨床分離菌に対するMIC① .....	42
16	(2) 臨床分離菌に対するMIC② .....	43
17	11. ヒトにおける知見 .....	45
18		
19	III. 食品健康影響評価 .....	45
20	1. 薬物動態及び残留試験について .....	45
21	2. 毒性学的影響について .....	46
22	(1) 遺伝毒性試験について .....	46
23	(2) 急性毒性試験について .....	46
24	(3) 亜急性毒性試験について .....	46
25	(4) 慢性毒性及び慢性毒性/発がん性試験について .....	47
26	(5) 生殖発生毒性試験について .....	47
27	(6) 毒性学的ADIについて .....	47
28	3. 微生物学的影響について .....	47
29	(1) タイロシン残留物による微生物学的影響 .....	47
30	(2) 微生物学ADIについて .....	49
31	4. ADIの設定について .....	49
32		
33	表28 JECFAにおける各種試験の無毒性量の比較 .....	50
34	表29 EMEAにおける各種試験の無毒性量の比較 .....	52
35		
36	・別紙1: 検査値等略称 .....	55
37	・参照 .....	56
38		
39		
40		

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

〈審議の経緯〉

- 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

〈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)	(2011年1月7日から)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
村田 容常	村田 容常

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13日から

1 <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

2

3 <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 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

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

マクロライド系の抗生物質である「タイロシン」について、残留基準値設定  
資料及び JECFA レポート等を用いて食品健康影響評価を実施した。

以下、調査会后作成

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39

## 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、飼料添加物）

### 2. 有効成分の一般名

和名：タイロシン

英名：Tylosin

### 3. 化学名

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-hydroxy-4,8,12-trimethyl-9-oxoheptadeca-10,12-dien-15-olide

CAS (1401-69-0)

#### 専門委員コメント

上記は、タイロシン A の IUPAC, CAS なので、2 の一般名の部分に括弧書きでタイロシン A と追記するか、タイロシン B(11032-98-7),タイロシン C(11049-15-3)タイロシン D(1404-48-4)のそれぞれの IUPAC, CAS もここに記載してはいかがでしょうか。

### 4. 分子式

タイロシン A :  $C_{46}H_{77}NO_{17}$

タイロシン B :  $C_{39}H_{65}NO_{14}$

タイロシン C :  $C_{45}H_{75}NO_{17}$

タイロシン D :  $C_{46}H_{79}NO_{17}$

### 5. 分子量

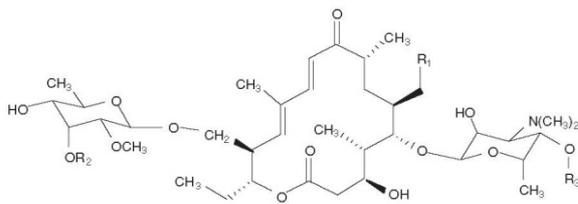
タイロシン A : 916

タイロシン B : 772

タイロシン C : 902

タイロシン D : 918

1 6. 構造式



	Tylosin A	Tylosin B (desmicosin)	Tylosin C (macrocin)	Tylosin D (relomycin)
R <sub>1</sub>	-CHO	-CHO	-CHO	-CH <sub>2</sub> OH
R <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
R <sub>3</sub>		-H		

2

3 7. 開発の経緯及び使用状況等

4 タイロシンは土壌中の放線菌の一種である *Streptomyces fradiae* の発酵  
 5 により産生される 16 員環のマクロライド系抗生物質で、グラム陽性菌、マ  
 6 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。他のマクロライ  
 7 ド系抗生物質同様、タイロシンはリボソームと結合するアミノアシル t-RNA  
 8 及びペプチジル t-RNA を抑制し、タンパク質合成を阻害することにより菌  
 9 の増殖を抑制する。

10 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  
 11 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）  
 12 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  
 13 在し、タイロシン B、C、D 及びジヒドロデスミコシン（代謝物）の微生物  
 14 学的活性はタイロシン A のそれぞれ約 83、75、35 及び 31 %ある。

15  
 16 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  
 17 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 TRS  
 18 P94、参照 3 FAS p183、参照 4：概要 p10~12）

19 日本では、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  
 20 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  
 21 加剤が承認されている。また、リン酸タイロシンが豚を対象動物とした飼料添  
 22 加物として指定されている。。

23 海外では、2006年5月現在 EU 諸国、米国、アジア諸国等で牛、豚、羊、  
 24 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。

25 タイロシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。

26 なお、タイロシンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準<sup>1</sup>が設定され  
 27 ている。

28

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 1. 薬物動態試験

3 (1) 薬物動態試験 (ラット)

4 ラット (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  
5 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  
6 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  
7 イオアッセイにより測定した。

8 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  
9 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  
10 は投与 5 時間後には定量限界 ( $0.1 \mu\text{g/mL}$ ) 未満に低下した。(参照 3 :  
11 JECFA:FAS61 p186-187、参照 4、残留資料 概要 p35)

12

13 ラット (6 匹/時点) を用いた  $^3\text{H}$ -タイロシンの単回経口投与試験が実施さ  
14 れた。投与後 24 時間及び 7 日の消化管内、糞及び尿中の放射活性の回収率  
15 を調べた。

16 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。

17 投与後 24 時間では、放射活性は主に消化管内 (17.5~57.7 %) 及び糞中  
18 (0~55.0 %) から回収され、尿中には少量 (0.3~2.8 %) ~~のみ分布し~~ 排泄さ  
19 れた。

20 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。

21 投与後 7 日では、放射活性は主に糞中 (36.3~93.9 %) から回収され、消  
22 化管内 (1.1~2.1 %) には少量分布し、及び尿中からは少量 (1.7~3.6 %) 排  
23 泄されたには少量のみ分布した。(参照 4 : 残留資料 概要 p36、参照 5 : R-2)

24

25 表 1 ラットに  $^3\text{H}$ -タイロシン投与後の放射活性回収率 (%)

試料	投与後 1 日 (24 h)	投与後 7 日
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

26

27 ラット (6 匹) に  $^3\text{H}$ -タイロシンを非標識タイロシン 乳酸塩 とともに単回  
28 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つ  
29 た。(参照 4 : 残留資料 概要 p36 : 参照 5 R-2 )

30

31 ラット (雄、4 匹) ~~を~~ に非標識タイロシンを 3 日間経口投与 (10 mg/kg 体  
32 重/日) した後、続いて同量の  $^{14}\text{C}$ -タイロシン<sup>2</sup> を 5 日間強制経口投与し ~~て~~ 薬  
33 物動態試験が実施された。糞及び尿中の排泄量を測定するとともに、最終投

<sup>2</sup> タイロシンの 16 員ラク톤環を  $^{14}\text{C}$  標識した。

1 与 4 時間後にと殺し~~の~~組織（肝臓、腎臓及び脂肪）中の放射活性を測定し  
2 た。（と殺、安楽死等の表現は不要と思われます。）組織中放射活性は、肝臓  
3 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。  
4 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  
5 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、  
6 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  
7 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  
8 れなかった。（参照 3：FAS61 p187、参照 4：残留資料 概要 p45、参照 6：R-21）  
9

10 ラット（Fischer 344 系、雌雄各 4 匹）を用いた <sup>14</sup>C-タイロシン<sup>3</sup>の 4 日間  
11 強制経口投与（10 mg/kg 体重/日）試験が実施された。尿及び糞を毎日採取  
12 し、最終投与 4 時間後に安楽死させ~~の~~肝臓及び腎臓を採取した。肝臓、尿  
13 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  
14 ISP/MS により検討した。

15 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  
16 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  
17 り肝臓中にタイロシン A、タイロシン D、ジヒドロデスミコシン及びシスチ  
18 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が、~~シスチ  
19 ニルタイロシン A の同定は結論付けられなかった。~~糞中の主要代謝物として  
20 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  
21 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、  
22 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  
23 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。

24 （参照 3：FAS61 p187、参照 4：残留資料概要 p44~45、参照 R-20  
25

## 26 専門委員コメント

27 「以上、ラットを用いた体内動態試験の結果、本剤は、吸収が極めて低く（吸  
28 収率が 1%程度）、消化管内にとどまった後糞中から排泄される。」のような文  
29 章をいれた方が分かりやすいのではないかと思います。  
30  
31

## 32 （2）薬物動態試験（イヌ）

33 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  
34 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  
35 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  
36 イロシン濃度を測定した。

37 その結果、血清中 C<sub>max</sub> は、25 mg/kg 体重/日群で投与 2 時間後（投与開始  
38 1、15 及び 29 日目でそれぞれ 1.4、2.7 及び 2.7 µg/mL）にみられたのに対

<sup>3</sup> タイロシンのマクロライド環の 5 位を <sup>14</sup>C 標識した。

し、100 mg/kg 体重/日群では投与 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 3：FAS61 p187~188、参考 4：残留資料 概要 p36~37、参照 8：R-1）

表 2 イヌにおけるタイロシンの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

十二指腸フィステルを装着したイヌ（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）に採血を行った。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、投与後 5 時間の尿中回収率は、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 3：FAS61 188、参照 4：残留資料 概要 p37：参照 8：R-1）

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（検出限界(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（各投与量それぞれ検出限界未満 (<LOD) ~2.15、<LOD~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トラフ濃度は、は<LOD 又は LOD 付近にまで低下していた。（参照 3：FAS61 p188、参照 4：残留資料 概要 p37、参照 8：R-1）

イヌ（雄 10 匹/群、雌 14 匹/群）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。

1 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。  
 2 1 mg/kg 体重/日群では、いずれの時点においても LOD(0.10 µg/mL)を超  
 3 える個体はなかった。10 mg/kg 体重/日群では、各投与直前のトラフ濃度は  
 4 ほとんど<LOD (148 回の投与直前に 1 例のみ検出) で、投与 2 時間後には  
 5 <LOD~1.9 µg/mL であった。。100 mg/kg 体重/日群では、各投与直前は  
 6 <LOD~0.43 µg/mL、投与 2 時間後は<LOD~35 µg/mL であった。血清タイ  
 7 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  
 8 た。

10 表 3 イヌにおけるタイロシンの反復(長期)経口投与後の血清中濃度(µg/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*	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~0.18	<LOD	<LOD~0.95	<LOD	<LOD~0.11
	雌	<LOD~0.11	<LOD~1.9	<LOD	<LOD~0.43	<LOD	<LOD~ <del>0.11</del> 0.5
100	雄	<LOD	3.5~35	<LOD~0.13	0.13~5.5	<LOD	11~14
	雌	<LOD~0.43	0.25~23	<LOD~0.13	<LOD~27	<LOD	<LOD~14

11 \* : 前日の投与 24 時間後      ・ <LOD : 検出限界 (0.10 µg/mL) 未満

12  
 13 本試験の拡大試験 (投与量 : 200 及び 400 mg/kg 体重/日、573、727 及び  
 14 842 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、8.0~29  
 15 µg/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、~~より低く~~  
 16 ~~なる傾向があり、~~蓄積性は示さなかった。(参照 3 : FAS61 p188、参照 4 : 残留  
 17 資料 概要 p37~38、参照 9 : R-3)

18  
 19 (3) 薬物動態試験 (牛)

20 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  
 21 て 4、7 及び 10 日間経口投与 (1 g/頭を 1 日 2 回) ~~して、薬物動態試験が実~~  
 22 ~~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  
 23 期間最終日の 1 回目の投与 4 時間後に~~被験動物をと殺し、肺を採取した。~~し、  
 24 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  
 25 ロシンの投与量は平均 48 mg/kg 体重/日であった。

26 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  
 27 投与群で平均血清中濃度はそれぞれ 0.41、0.37 及び 0.42 µg/mL、平均肺中  
 28 濃度はそれぞれ 1.76、3.16 及び 3.17 µg/g であった。(参照 4 : 残留資料 概要  
 29 p38、参照 10 : R-4)

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

5 投与 2~48 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  
6 度をバイオアッセイにより測定した。

7 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  
8 与 6 時間後に 12.6  $\mu\text{g/g}$  であった。投与 24 時間後の肺中濃度は 4.5  $\mu\text{g/mL}$ 、  
9 肺中の AUC は血清中の AUC の約 7 倍であった。

10 試験 2 では、血清中  $C_{max}$  は、投与 2 時間後に 2.3  $\mu\text{g/mL}$ 、肺中  $C_{max}$  は投  
11 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  
12  $\mu\text{g/mL}$  以下となったが、肺中濃度は 2.2  $\mu\text{g/g}$  であった。肺中の AUC は血清  
13 中の約 16 倍であった。（参照 4：残留資料 概要 p38、参照 54：R-5）

#### 14 15 専門委員コメント

16 肺に分布することを何か付け加えた方が良いと思います。例えば R-5 では  
17 考察の中に、エリスロマイシンやジョサマイシンなどのマクロライド系抗生  
18 物質も肺に分布することが示されています。

19  
20 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  
21 日間筋肉内投与（タイロシンとして 17.6mg/kg 体重）試験が実施された。最  
22 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  
23 ン濃度をバイオアッセイにより測定した。

24 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つ  
25 た。（参照 4：残留資料 概要 p38、参照：R-5）

26  
27 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  
28 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  
29 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。

30 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  
31 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  
32 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 4：残  
33 留資料 概要 p39、参照 55：R-6）

34  
35 乳牛（フリージアン種、4 頭）を用いた酒石酸タイロシンの単回静脈内投  
36 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  
37 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。

38  
39 不顕潜在性の乳房炎に罹患した乳牛（ホルスタイン種、4 頭）を用いた酒

1 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  
2 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  
3 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  
4 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  
5 中  $C_{max}$ /血清中  $C_{max}$  は 1.6 であった。(参照 4 : 残留資料 概要 p40、参照 56 :  
6 R-8)

7  
8 子牛 (ホルスタイン種、約 4 ヶ月齢、2 頭/投与群、1 頭/対照群) を用いた  
9  $^{14}C$ -タイロシン<sup>4</sup>の 3 日間筋肉内投与 (17.6 mg/kg 体重/日) 試験が実施され  
10 た。投与群の尿及び糞は投与前日から毎日採取した。被験動物を最終投与 4  
11 時間後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚等の組織及び胆汁を採取し LSC に  
12 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  
13 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  
14 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。

15 平均総残留量(放射活性)は、肝臓 25.2 ppm、腎臓 47.8 ppm、筋肉 2.9 ppm、  
16 脂肪 1.5 ppm 及び胆汁 77.2 ppm であった。(P8 のラットの標識体を用いた  
17 結果と単位をそろえた方が分かりやすいです。) HPLC により分析したタイ  
18 ロシン A の平均残留量は、肝臓 2.6ppm、腎臓 6.9 ppm、筋肉 0.7 ppm 及び  
19 脂肪 0.9 ppm (組織総残留のそれぞれ 10.5、14.5、24.1 及び 61.8 %) であ  
20 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、  
21 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  
22 のそれぞれ 31.0 %、36.7 % 及び 70.0% がタイロシン A であった。

23 HPLC/ISP/MS/LSC により分析した各組織の中のタイロシン A の総残留に  
24 占める割合は、肝臓 34 %、腎臓 20 %、筋肉 34 % 及び脂肪 22 % であった。  
25 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  
26 ン C 及びシスチニルタイロシン A が認められた。

27 総放射活性の約 1/5 は尿中に、その他は糞中に排泄された。糞中からはタ  
28 イロシン A、タイロシン C、タイロシン D、及びジメチルタイロシン D が、  
29 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  
30 照 4 : 残留資料 概要 p46~47、参照 57 : R-22)

31  
32 乳牛 (ホルスタイン種、ガンジー種各 1 頭) を用いて表 4 に示す方法で静  
33 脈内、筋肉内およ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  
34 試験が実施された。経時的 (投与 0、2、4、6、8、24、26、28、30、32 及  
35 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  
36 に実施し、尿もカテーテルで全部採取した。

4 タイロシンのマクロライド環の 5 位を  $^{14}C$  標識した。

1 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

2 ・各週単回投与

3  
4 静脈内及び筋肉内投与では、血中濃度はごくわずかな上昇にとどまったが、  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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。  
9 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  
10 度はわず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  
11 すべて 2 µg/mL 未満であった。(参照 4 : 残留資料 概要 p39、参照 11 : R-7)

12  
13 (4) 薬物動態試験 (豚)

14 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  
15 mg/kg 体重、1 日 2 回) 試験が実施された。最終投与後 2、4、12 時間 ~~且に~~  
16 (各 4 頭) ずつをと殺し、の血中及び肺中濃度を バイオアッセイにより ~~血中~~  
17 及び肺中濃度を 測定した。投与 2 時間後の血中濃度は 1.4~1.6 µg/mL、肺中  
18 濃度は 2.2~6.7 µg/mL であった。投与 12 時間後でも、血中及び肺中濃度は  
19 検出限界以上であった。(参照 4 : 残留資料 概要 p41、参照 58 : R-10)

20  
21 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  
22 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  
23 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  
24 により測定した。

25 各被験動物の血清中 C<sub>max</sub> は投与 0.5~2 時間後にみられ、その後速やかに減  
26 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  
27 検出限界未満となった。(参照 4 : 残留資料 概要 p42、参照 12 : R-12)

28  
29 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  
30 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  
31 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  
32 10、20(静脈内投与群のみ)、30 分後、1、2、3、4、6、8 及び 24 時間後) に

1 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。

2 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  
3 後に  $C_{max}$  ( $2.4 \mu\text{g/mL}$ ) を示した。その後減少し、投与 24 時間後では 1/10  
4 例 ( $0.052 \mu\text{g/mL}$ ) を除き、血漿中タイロシンは検出されなかった。

5 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  
6 れぞれ 10.4 及び 46.2 で、AUC の比較による経口投与の生物学的利用率は約  
7 22.5 %と算定された。(参照 4 : 残留資料 概要 p42、参照 : R-13)

8  
9 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  
10 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  
11 mg/kg 体重) して薬物動態試験が実施された。投与 10、~~20~~30 分後、1、2、8  
12 及び 24 時間後に ~~1 頭ずつと殺して~~組織等 (肺、肝臓、脾臓、膵臓、胆汁、  
13 副腎、腎臓、心筋、筋肉(背部、臀部)、大脳、小脳、延髄、脊髄、生殖器、  
14 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  
15 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  
16 て検討した。

17 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  $C_{max}$  ( $8.53$   
18  $\mu\text{g/mL}$ ) 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  
19 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、  
20 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  
21 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。

22 (参照 4 : 残留資料 概要 p43、参照 14 : R-14)

23  
24 豚 (去勢雄、1 頭) に非標識タイロシンを 2 週間混餌投与 (110 ppm) し  
25 た後、 $^{14}\text{C}$ -タイロシン<sup>5</sup>を 3 日間混餌投与 (110 ppm) して~~薬物動態試験が実~~  
26 ~~施された。~~(以下、P8 同様に単位の統一を) 糞及び尿を採取するとともに、  
27 最終投与 4 時間後に~~と殺し~~、組織 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、脳、肺、  
28 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  
29 謝物については TLC により分析した。

30 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  
31 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  
32 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 %)  
33 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  
34 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  
35  $0.25 \text{ mg eq/kg}$ ) で、肝臓及び腎臓ではそれぞれ 0.18 及び  $0.18 \text{ mg eq/kg}$ 、そ  
36 の他の組織では、いずれも  $0.06 \text{ mg eq/kg}$  未満であった。豚の肝臓からは少  
37 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  
38 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

<sup>5</sup> タイロシンのラクトン環を  $^{14}\text{C}$  標識した。

1 出された。(参照 4 : 残留資料 概要 p45、参照 15 : R-21)

2  
3 豚(去勢雄、3頭)を用いた<sup>14</sup>C-タイロシン<sup>6</sup>の5日間混餌投与(220 ppm :  
4 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~~と殺し~~、組織  
5 (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  
6 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  
7 び腎臓については、代謝物も検討した。

8 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、  
9 肝臓及び腎臓で高値を示した。

10  
11 表5 豚における<sup>14</sup>C-タイロシンの5日間投与後の各組織中放射活性  
12 (ppm)

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

13  
14 肝臓及び腎臓中のタイロシンAをHPLCで測定した結果、全例が定量限界  
15 (50 µg/kg)未満であった。肝臓のバイオアッセイでは、75%以上が微生物  
16 学的活性を有することが示された。HPLC/ISP/MS/LSCによる分析では、肝  
17 臓及び腎臓では、全放射活性の70%以上が抽出可能であり、それぞれ総残留  
18 の12.3及び7.6%がタイロシンAであった。他にタイロシンD、ジヒドロデ  
19 スミコシン及びシスチニルタイロシンA(肝臓のみ。)が認められた(表6)。

20  
21 表6 豚の<sup>14</sup>C-タイロシンを5日間混餌投与後の肝臓及び腎臓におけるタイロ  
22 シンの代謝物(総<sup>14</sup>C残留に対する成分比) (%)

代謝物	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	—
計	36.9	17.8

23 — : 検出されず

24  
25 放射活性は主に糞中に排泄され、糞及び尿中排泄率はそれぞれ約94及び  
26 6%であった。2/3例では糞中の主要代謝物としてタイロシンD(43%)及び  
27 ジヒドロデスミコシン(44%)が認められたが、1/3例の糞中にはタイロシ  
28 ンDのセコ酸(約56%)が主要代謝物として、タイロシンD(約6%)が

<sup>6</sup> タイロシンのマクロライド環の5位を標識した。

1 微量代謝物として認められた。(参照 2 : TRS954 p102、参照 4 : 残留資料 概  
2 要 p47~48、参照 16 : R-23)

3  
4 豚(雌雄、3頭/投与群、1頭/対照群)を用いた<sup>14</sup>C-タイロシンの4日間混  
5 餌投与(110 ppm:朝夕2回給餌)試験が実施された。最終投与4時間後に  
6 ~~と殺して~~、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉を採取し、LSCにより各組織中放射活  
7 性を測定した。また、肝臓についてはTLCにより代謝物を調べた。

8 肝臓及び腎臓中放射活性は0.28 ppm未満、筋肉及び脂肪中放射活性は0.04  
9 ppm未満であった。

10 肝臓中には、微生物学的活性を有するタイロシンA及びジヒドロデスマ  
11 シンを含む5又は6物質が検出された。(参照 4 : 残留基準設定資料 概要 p48、  
12 参照 17 : R-24)

13  
14 前述の試験で、豚の肝臓中から検出されたタイロシンA及びジヒドロデス  
15 ミコシンは、いずれも抽出可能な総残留の約5%であった。

16 前述の試験で得られた豚の糞から、タイロシンA、D及びジヒドロデスマ  
17 コシンが質量分析法により分離された。豚の糞からは、HPLC及びTLCに  
18 より、水-クロロホルム抽出の水相から少なくとも9種の極性の高い代謝物が  
19 分離され、抽出可能な放射活性の60%を占めた。また、クロロホルム相から  
20 は、タイロシンA、D、ジヒドロデスマコシン及び少なくとも4種の微量代  
21 謝物が検出された。(参照 : 資料 概要 p48、参照 18 : R-25)

#### 22 23 (5) 薬物動態試験(鶏)

24 鶏(ブロイラー、雄、10~12週齢、3羽)を用いた酒石酸タイロシンの挿  
25 管による単回強制胃内投与(50 mg/羽)試験が実施された。経時的(投与30  
26 分、2、8及び24時間後)に採血して、バイオアッセイにより血清中濃度を  
27 測定した。

28 血清中濃度は、投与30分後~2時間後に<0.1~0.23 µg/mLの濃度で認めら  
29 れたが、投与8時間後以降には検出されなかった。(参照 4 : 残留基準設定資料  
30 概要 p43、参照 19 : R-15)

31  
32 鶏(8週齢、8羽)に酒石酸タイロシンを試験開始0、1、2及び3時間後  
33 に挿管により4回強制そ嚢内投与(50 mg/羽) ~~して~~薬物動態試験が実施され  
34 た。経時的(投与前、投与2、4、6、8及び24時間後)に採血して、バイオ  
35 アッセイにより血清中濃度を測定した。

36 血清中濃度は、投与2時間後には認められたが、投与24時間後には検出  
37 されなかった。C<sub>max</sub>は概ね投与4時間後にみられた。(参照 4 : 残留基準設定  
38 資料 概要 p43、参照 20 : R-16)

1 鶏（ブロイラー、雄、5~7 週齢、6 羽/群）に尿及び糞を分離して採取でき  
2 るよう手術を行い、酒石酸タイロシンの単回筋肉内投与（25 及び 100 mg/kg  
3 体重）及び単回経口投与（25、100 及び 250 mg/kg 体重）試験が実施された。  
4 尿及び糞を経時的（尿：投与 2、4、6、8、24、48 及び 72 時間後、糞：投  
5 与 8、24、48 及び 72 時間後）に採取して、バイオアッセイによりタイロシ  
6 ン濃度を測定した。

7 タイロシンは尿及び糞中に排泄され、その濃度は用量依存的であった。尿  
8 中排泄量は投与 2~4 時間後、糞中排泄量は投与 8 時間後で最も多く、その後  
9 速やかに減少した。尿及び糞中への総回収率は筋肉内投与で 1.6~43%、経  
10 口投与で 6~76%であった。（参照 4：残留資料 概要 p43~44、参照 21：R-17）

11  
12 鶏（6 羽/時点/投与群、4 羽/対照群）を用いた <sup>14</sup>C-タイロシンの 3 日間飲  
13 水投与（528 ppm）試験が実施された。最終投与 0（6 時間）、2、5 及び 7 日  
14 後に被験動物をと殺し、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚/脂肪、腹腔脂肪及び胆汁を  
15 採取した。排泄物は 7 日後と殺群から毎日採取した。採取試料は LSC によ  
16 り放射活性を測定し、HPLC を用いて代謝物を検索した。

17 組織中の平均総放射活性の分布は、肝臓>腎臓>皮膚/脂肪>腹腔脂肪>筋肉  
18 の順に高く、肝臓及び腎臓の組織中濃度は最終投与 5 日後に<0.1 µg eq/g に  
19 低下した。筋肉、皮膚/脂肪及び腹腔脂肪では、いずれの時点においても<0.1  
20 µg eq/g であった。

21 排泄物中の平均総放射活性は、最終投与 0 日後の 797 µg eq/g から最終投  
22 与 5 日後には 14 µg eq/g に低下した。最終投与後 7 日の放射活性の排泄率は  
23 最低でも投与量の 69%（本試験は、総回収率を求める試験設定ではない。）  
24 であった。

25 肝臓中の代謝物として、タイロシン D のみが LC/ESI-MS-MS により同定  
26 されたが、定量はできなかった。痕跡程度の非極性物質も認められ、タイロ  
27 シン A と推定されたが、定量限界未満であった。

28 腎臓の代謝物については、放射活性が非常に低かったため特定されなかつ  
29 た。

30 排泄物中の主要代謝物としてタイロシン A 及びタイロシン D が認められ、  
31 微量代謝物には 20-ジヒドロデスミコシン及びタイロシン B が含まれた。（参  
32 照 4：残留基準設定資料 概要 p49、参照 22：R-26）

33  
34 産卵鶏（白色レグホン種、27 週齢、4 羽/時点/投与群、3 羽/対照群）を用  
35 いた <sup>14</sup>C-タイロシンの 3 日間飲水投与（529 ppm）試験が実施された。最終  
36 投与 0（6 時間）、2、5 及び 7 日後に~~被験動物をと殺し~~、肝臓、腎臓、筋肉、  
37 皮膚/脂肪及び腹腔脂肪を採取した。卵は投与期間中及び投与後、各被験動物  
38 をと殺するまでの期間毎日採取した。排泄物は 5 日後と殺群から毎日採取し  
39 た。採取試料は LSC により放射活性を測定した。

1 組織中の平均総放射活性の分布は肝臓>腎臓>筋肉>皮膚/脂肪>腹腔脂肪 n  
2 の順に高く、肝臓は最終投与 7 日後に、腎臓では最終投与 2 日後に組織中濃  
3 度が<0.1 µg eq/g に低下した。筋肉、皮膚/脂肪及び腹腔脂肪では、いずれの  
4 時点においても<0.1 µg eq/g であった。最終投与 2 日後までに、筋肉及び腹  
5 腔内脂肪の平均総残留は検出限界未満（それぞれ 9 及び 7 µg eq/kg）となっ  
6 た。

7 肝臓中の代謝物は LC/ESI-MS-MS により同定された。肝臓に高濃度の残  
8 留が認められた 2 例では主要代謝物としてタイロシン A が認められた。肝臓  
9 中残留が低濃度であった他の個体及び腎臓に高濃度の残留が認められた 1 例  
10 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。

11 排泄物中の平均総放射活性は、最終投与 0 日後の 358~937 µg eq/g から最  
12 終投与 5 日後には 11 µg eq/g に低下した。最終投与後 7 日の放射活性の排泄  
13 率は最低でも投与量の 65 %（本試験は、総回収率を求める試験設定ではな  
14 い。）であった。

15 排泄物中の主要代謝物としてタイロシン D が認められ、微量代謝物には、  
16 タイロシン A 及びタイロシン D のセコ酸が含まれた。

17 卵は卵黄及び卵白を分離して分析した。最終投与 0 日後の総放射活性は  
18 2/16 例で 1.6 及び 1.7 µg eq/g と高かったが、残りの 14/16 例では 0.113~0.245  
19 µg eq/g であった。最終投与 0 日後の平均放射活性は 0.362 µg eq/g であった。  
20 卵黄及び卵白の平均最高濃度は、最終投与 1 及び 0 日後、全卵の平均最高濃  
21 度は最終投与 0 日後に認められ、最終投与 6 日後までには検出限界（0.02 µg  
22 eq/g）未満となった。

23 卵の代謝物は、LC/ESI-MS-MS により同定された。高濃度の残留が認め  
24 られた 2 例では主要代謝物としてタイロシン A が認められた。微量代謝物と  
25 して N-ジメチルタイロシン A、タイロシン D、N-ジメチル-ジヒドロタイロ  
26 シン A、O-ジメチルタイロシン A が認められた。低濃度の残留が認められた  
27 その他の卵からはタイロシンは検出されなかった。（参照 4：概要 p50~51、参  
28 照 23：R-27）

29  
30 肉用鶏（ブロイラー、雌雄各 3 羽/群）を用いてタイロシンの 5 日間飲水  
31 投与（500 ppm：約 105 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与 0、  
32 12、24 及び 48 時間後に組織（筋肉、肝臓、腎臓及び皮膚/脂肪）中のタイ  
33 ロシン残留について調べた。採取した試料は HPLC-MS/MS（全組織の  
34 LOQ：50µg/kg）を用いてタイロシン A を測定した。

35 肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪における残留は最終投与直後（0  
36 時間後）の 100 µg/kg から最終投与 12 及び 24 時間後には 5 µg/kg  
37 （LOD）又は<LOD に低下した。（参照 2：TRS 954 p103）

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛)

#### ① 組織中残留

子牛 (交雑種、雌雄、6 頭/群) に酒石酸タイロシンを代用乳に混じて 1 日 2 回 14 日間投与 (2 g/頭/日; タイロシンとして約 22mg/kg/投与) ~~して残留試験が実施された~~。最終投与 0 (6 時間)、5、10 及び 15 日後に~~と殺して~~組織 (筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓) 中残留を HPLC により測定した。

各組織の平均残留量は、最終投与 6 時間後では、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ 0.12、0.30、2.21 及び 2.46 ppm であったが、最終投与 5 日後には、肝臓の 2 例 (0.07 及び 0.11 ppm) 及び腎臓の 1 例 (0.06 ppm) に残留が認められるのみであった。最終投与 5 日後の他の組織では、全例が定量限界 (0.05 ppm) 又は検出限界 (0.02 ppm) 未満であった。最終投与 10 日後以降は、最終投与 10 日後の肝臓 1 例及び最終投与 15 日後の筋肉 1 例で定量限界未満の残留が認められたのみで、他はすべて検出限界未満となった。

(表 7) (参照 4: 概要 p57、参照 24:R46)

表 7 子牛における酒石酸タイロシンの経口投与後の平均組織中残留 (ppm)

組織	最終投与後時間 (日)			
	0(6 時間)	5	10	15
筋肉	0.12	<LOD	<LOD	<LOD(5/6)、 <LOQ(1/6)
脂肪	0.30	<LOD(4/6)、 <LOQ(2/6)	<LOD	<LOD
肝臓	2.21	<LOQ(4/6)、 0.07、0.11	<LOD(5/6)、 <LOQ(1/6)	<LOD
腎臓	2.46	<LOQ(5/6)、0.06	<LOD	<LOD

・被験物質は代用乳に混じて投与

・ LOQ : 定量限界 0.05 ppm      ・ LOD : 検出限界 0.02 ppm

・ n=6 ( )内は例数

子牛 (交雑種、生後 10 日未満、雌雄、3~4 頭/群) に酒石酸タイロシンを代用乳に混じて 1 日 2 回 14 日間投与 (2 g/頭/日、タイロシンとして 22.2~27.8 mg/kg 体重/投与) して残留試験が実施された。最終投与 0 (1 時間以内)、1、3、5、7、9 及び 12 日後) ~~にと殺して~~の組織 (肝臓、腎臓及び筋肉) 中残留をバイオアッセイにより測定した。

タイロシンの残留は、最終投与 0 及び 1 日後には各組織から検出されたが、筋肉、腎臓及び肝臓では、それぞれ最終投与 3、5 及び 12 日後に検出限界 (0.1 ppm) 未満となった (表 8)。(参照 4: 概要 p58: 参照 25: R47)

1 表 8 子牛における酒石酸タイロシンの経口投与後の平均組織中残留 (ppm)

組織	最終投与後時間 (日)						
	0	1	3	5	7	9	12
腎臓	3.47	3.0	0.63	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	7.53	5.47	1.57	<LOD(2/3)、 0.2	<LOD(1/3)、 0.2、0.4	<LOD(2/3)、 0.1	<LOD
筋肉	0.23	0.17	<LOD	<LOD	<LOD		

2 ・被験物質は代用乳に混じて投与

3 ・LOD：検出限界 0.1 ppm ・ n=3~4 ・ ()内は例数

4  
5 子牛（交雑種、雌雄各 3 頭/群）を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内  
6 投与（0 及び 10 mg/kg 体重）試験が実施された。最終投与 0（6 時間後）、  
7 3、7、14、21 日後に~~と殺し~~、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位の各組  
8 織を採取し、HPLC により分析した。

9 肝臓及び筋肉における平均残留量は、最終投与 0 日後では、1.96 及び  
10 0.47ppm であったが、最終投与 3 日後には 0.17ppm 及び 0.28ppm にまで  
11 減衰し、それ以降は定量限界（0.05ppm）未満となった。脂肪中の残留は、  
12 最終投与 0 日後にのみ検出された（平均 0.23 ppm）。

13 最終投与 0 日後では、いずれの組織からも定量可能なタイロシンが検出  
14 されたが、その後速やかに減衰し、最終投与 21 日後には注射部位を除き、  
15 検出限界（0.02ppm）未満となった。最終投与 21 日後の注射部位の残留  
16 は、初回投与部位では、5 例が定量限界（0.05 ppm）未満、1 例が 0.18 ppm  
17 であった。（参照 4：p54~55、参照 59：R37）

18  
19 子牛（3 頭/時点、5 頭/対照群）を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内  
20 投与（8.9 mg/kg 体重を 1 日 2 回投与）試験が実施された。被験動物を最  
21 最終投与 0、7、10、14、21、28、35、42 及び 49 日後に~~と殺し~~、肝臓、腎  
22 臓及び最終投与の注射部位筋肉における残留をバイオアッセイにより測定  
23 した。

24 各組織における残留は、肝臓では最終投与 21 日後に、腎臓では最終投  
25 与 35 日後に、最終投与部位筋肉では最終投与 42 日後に検出限界（0.2 ppm）  
26 未満となった。（参照 4：p55、参照：R-39）

27  
28 子牛（3 頭/時点、4 頭/対照群）を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内  
29 投与（17.8 mg/kg 体重/日）試験が実施された。肝臓、腎臓及び最終投与  
30 部位筋肉の残留をバイオアッセイにより測定した。

31 最終投与 21 日後に、肝臓及び腎臓における残留は<0.2 ppm となり、注  
32 射部位筋肉では最終投与 35 日後に<0.2 ppm となった。（参照 4：p55、参  
33 照 60：R-40）

1 泌乳牛（フリージアン種、4頭/時点）を用いたタイロシン塩基の4日間  
 2 筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与7、14、21、  
 3 28、35及び42日後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉、乳房、腹腔脂肪及び注  
 4 射部位筋肉を採取し、HPLCによりタイロシン残留を測定した。

5 各組織の平均残留を表9に示した。

6 肝臓、腹腔脂肪及び筋肉では、最終投与7日後に検出限界（0.03~0.41  
 7 ng/g）未満となった。腎臓では、最終投与21日後に、乳房及び注射部位  
 8 筋肉では、最終投与28日後に検出限界（0.03~0.41 ng/g）未満となった。

9 （参照4：p56、参照：R-42）

10  
 11 表9 泌乳牛におけるリン酸タイロシンの4日間筋肉内投与後平均組織中  
 12 残留（ng/g）

	投与後時間（日）					
	7	14	21	28	35	42
腎臓	73.7	7.76	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
腹腔内脂肪	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
注射部位筋肉	1,621	205	30.4	<LOD	<LOD	<LOD
乳房	25.1	0.35	1.02	<LOD	<LOD	<LOD

13 LOD（検出限界）：腎臓－0.05 ng/g、肝臓－0.08 ng/g、脂肪－0.06 ng/g、筋肉  
 14 －0.41 ng/g、乳房－0.03 ng/g

15  
 16 ② 乳汁中残留

17 2農場の乳牛（ホルスタイン種（高泌乳量）及びエアシャー種（中泌乳量）、  
 18 各6頭）を用いたリン酸タイロシンの17日間混餌投与（200 mg/頭/日）試  
 19 験が実施された。投与期間前から投与期間中（投与開始前日、投与開始0(当  
 20 日)、1、2、3、4、5、7及び17日後）の乳汁中のタイロシン濃度をHPLC  
 21 を用いて測定した（定量限界：0.05 ppm）。

22 その結果、いずれの品種、いずれの時点においても定量可能な残留は認め  
 23 られなかった。（参照4：概要 p58、参照26：R48）

24  
 25 泌乳牛（ホルスタイン種、6頭/投与群、2頭/対照群）を用いたタイロシン  
 26 塩基の3日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日、朝の搾乳後投与）試験が実施  
 27 された。1日2回搾乳し、投与前から最終投与5日後までの各搾乳時の乳汁  
 28 中残留をHPLCを用いて測定した。

29 乳汁中残留は、最終投与3日後（最終投与後7回目搾乳時）まで認められ  
 30 たが、最終投与4日後（最終投与後8回目搾乳時）以降は全例が検出限界（0.02  
 31 ppm）未満となった。（参照4：概要 p56、参照：R43）

1  
2 泌乳牛（4頭/投与群、1頭/対照群）を用いたタイロシン塩基の3日間筋肉  
3 内投与（10 mg/kg 体重/日）試験が実施された。1日に2回搾乳し、投与前  
4 から最終投与 60 時間後までの各搾乳時の乳汁中残留をバイオアッセイを用  
5 いて測定した。

6 乳汁中残留は、最終投与 0 時間後には 1.0~2.5 µg/mL の濃度で認められた  
7 が急速に減衰し、投与 48 時間後には全例が検出限界（0.05 µg/mL）未満と  
8 なった。（参照 4：概要 p57、参照：R45）

## 9 10 (2) 残留試験（豚）

11 子豚（交雑種、約 8 週齢、雌雄各 3 頭/群）を用いたリン酸タイロシンの  
12 28 日間混餌投与（タイロシンとして 220 ppm）試験が実施された。最終投  
13 与 0（6 時間）、2 及び 4 日後に~~と殺して~~の組織（筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及  
14 び腎臓）中残留を HPLC を用いて測定した（検出限界：0.02 ppm）。

15 その結果、いずれの時点においても全例でタイロシン残留は検出限界未満  
16 であった。（参照 4：概要 p60、参照 27：R53）

17  
18 豚（2 頭/投与量/時点）を用いたリン酸タイロシンの混餌投与（タイロシ  
19 ンとして 100、500 及び 1,000 ppm：投与期間不明）試験が実施された。投  
20 与直後及び 48 時間後（100 ppm 投与群は投与直後のみ）に~~と殺して~~組織（脂  
21 肪、心臓、腎臓、筋肉、肝臓及び皮膚）中残留をバイオアッセイにより測定  
22 した。各組織の検出限界は、0.218~0.350 ppm であった。

23 1,000 ppm 群では投与直後の肝臓で 0.551 及び 0.564 ppm の残留がみら  
24 れたが、投与 48 時間後には検出可能な残留は認められなかった。1,000 ppm  
25 群のその他の組織では投与直後でも残留は認められなかった。（参照 4：概要  
26 p60、参照 28：R-54）

27  
28 豚（交雑種、約 8 週齢、雌雄各 3 頭/群）を用いた酒石酸タイロシンの 10  
29 日間飲水投与（タイロシンとして 228ppm）試験が実施された。最終投与 0（6  
30 時間）、2 及び 5 日後に~~と殺して~~組織（筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓）中  
31 残留を HPLC により測定した（検出限界：0.02 ppm）。

32 最終投与 0 日後の腎臓 1 例で 0.021 ppm の残留がみられたのみで、その  
33 他は全例が検出限界未満であった。（参照 4：p50、参照 29：R55）

34  
35  
36 子豚（約 8 週齢、雌雄各 20 頭）を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内  
37 投与（10 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

38 最終投与 0、3、7、14 日後に~~豚をと殺し~~、筋肉、皮膚、脂肪、肝臓、腎臓  
39 及び注射部位筋肉を採取し、HPLC により残留濃度を測定した。

1 最終投与 0 日後において、組織中残留は定量限界 (0.05 ppm) 又は定量限  
2 界付近であった。その後、残留は急速に減衰し、最終投与 3 日後には最終投  
3 与の注射部位を除くすべての分析組織で定量限界 (0.05 ppm) 未満となった。  
4 最終投与 7 日後には、注射部位を含むすべての組織で検出限界 (0.02 ppm)  
5 未満まで低下した。(参照 4 : 概要 p59、参照 61 : R-49)

6  
7 豚 (3 頭/時点、3 頭/対照群) を用いたタイロシン塩基の 3 日間筋肉内投与  
8 (17.6 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与 0、2、4、6、8、10 及  
9 び 12 日後に~~被験動物をと殺し~~、脂肪、腎臓、筋肉、肝臓及び皮膚/脂肪を採  
10 取り、バイオアッセイによりタイロシン残留を測定した。

11 タイロシン残留は、最終投与 0 日後には全組織で認められたが、最終投与  
12 4 日後以降全例が検出限界未満となった。(参照 4 : 概要 p59、参照 : R50)

### 13 14 (3) 残留試験 (鶏)

#### 15 ① 組織中残留

16 鶏 (ブロイラー、雌雄各 3 羽/群) を用いたリン酸タイロシンの 7 日間混  
17 餌投与 (タイロシンとして 962 ppm) 試験が実施された。最終投与 0 (6 時  
18 間)、2、5 及び 10 日後に~~と殺して~~組織 (筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓)  
19 中残留を HPLC により測定した (定量限界:0.05 ppm、検出限界:0.02 ppm)。

20 最終投与 0 日後の皮膚 1 例で定量限界未満の残留が検出されたのみで、そ  
21 の他は全例が検出限界未満であった。最終投与 5 日後までの結果から最終投  
22 与 10 日後の試料の分析は行わなかった。(参照 4 : p61、参照 30 : R56)

23  
24 鶏 (ブロイラー、雌雄各 3 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 8 日間飲  
25 水投与 (タイロシンとして 415 ppm) 試験が実施された。最終投与 0(6 時間)、  
26 1、5 及び 10 日後に~~と殺して~~組織 (筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓) 中残  
27 留を HPLC により測定した (定量限界 : 0.05 ppm、検出限界 : 0.02 ppm)。

28 最終投与 0 日後の肝臓 1 例で 0.083 ppm の残留が検出され、腎臓では定  
29 量限界未満の残留が検出された。また、最終投与 1 日後の皮膚 1 例で定量限  
30 界未満の残留が検出された以外は、全例が検出限界未満であった。最終投与  
31 5 日後までの結果から最終投与 10 日後の試料の分析は行わなかった。

32 (参照 4 ; 残留資料 概要 p61 : 参照 62 : R-57)

33  
34 鶏 (ブロイラー、12 週齢、2 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 7 日間  
35 飲水投与 (1,300 ppm : タイロシンとして平均 124~132 mg/羽/日) 試験が実  
36 施された。最終投与 0 (投与直後)、24、48、72、96 及び 168 時間後に~~と殺~~  
37 ~~して~~、組織 (肝臓、腎臓、心臓、筋胃、脂肪、皮膚及び筋肉) 中残留をバイ  
38 オアッセイにより測定した。各組織の検出限界は、0.112~0.360 µg/g であっ  
39 た。

1 最終投与直後（0 時間後）の腎臓（0.432  $\mu\text{g/g}$ ）及び肝臓（1.03  $\mu\text{g/g}$ ）に  
 2 タイロシンの残留が検出されたが、最終投与 24 時間後以降は検出されな  
 3 かった。その他の組織からはいずれの時点においても検出限界未満であった。  
 4 （参照 4：概要 P61~62、参照 31：R58）

### 6 ③ 鶏卵中残留

7 産卵鶏（25~35 週齢、24 羽）を用いたリン酸タイロシンの 5 日間混餌投  
 8 与（タイロシンとして 800 ppm）試験が実施された。投与前から最終投与 5  
 9 日後まで毎日 10 個の卵を無作為に採取し、HPLC により鶏卵中の残留を測  
 10 定した（定量限界：50.15 ng/g、検出限界：12.5 ng/g）。

11 投与開始 5 日の 1 例から 74.93 ng/g の残留が検出されたが、それ以外の  
 12 全例で定量限界未満であった。（参照 4：概要 p 62、参照 32：R59）

14 表 10 リン酸タイロシンの混餌投与による鶏卵中のタイロシン平均残留 (ng/g)

投与前	投与期間（日）					投与後（日）				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<LOD	<LOD	8.46 (<LOD ~25.53)	6.65 (<LOD ~46.39)	12.39 (<LOD ~35.28)	18.30 (<LOD ~74.93)	12.39 (<LOD ~35.18)	4.07 (<LOD ~23.26)	7.49 (<LOD ~31.92)	2.97 (<LOD ~16.67)	<LOD

15 ・ LOD：検出限界 12.5 ng/g ・ 定量限界 50.15 ng/g ・ n=10  
 16 ・ 検出限界未満の試料は検出限界の 1/2 量として算定

17  
 18 産卵鶏（ロードアイランドレッド交雑種、17 羽/投与群、3 羽/対照群）を  
 19 用いた酒石酸タイロシンの 3 日間飲水投与（タイロシンとして 500 ppm：  
 20 72.2~75.7 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与開始日から最終投与 14  
 21 日後まで毎日 12 個の卵を無作為に採取し、HPLC により鶏卵中の残留を測  
 22 定した（定量限界：~~0.05~~  $\mu\text{50ng/g}$ 、検出限界：~~0.01~~  $\mu\text{10ng/g}$ ）。（定量限界、検  
 23 出限界および鶏卵中の濃度について、単位を統一した方が分かりやすいと思  
 24 います。）

25 投与開始 24 時間後の 2/12 例、投与開始 48 時間後の 2/12 例及び投与開始  
 26 72 時間後の 3/12 例に定量限界以上の残留が認められた。それ以降は最終投  
 27 与 4 日後に定量限界値となった 2/12 例を除き全例が定量限界未満となり、  
 28 そのほとんどが検出限界未満であった。（参照 4：p62、参照 33：R60）

29  
 30 鶏（イサブラウン種、7~18 か月齢、8 羽/群）を用いた酒石酸タイロシン  
 31 の 5 日間飲水投与（500 及び 1,000 ppm）試験が実施された。鶏卵中の残留  
 32 をバイオアッセイにより測定した。

33 残留は卵黄の方が卵白より長期間認められた。

34 全卵中の残留は、飲水投与（1,000 ppm）で最終投与 1 日後に最高値（370

1 ppm) に達した後低下し、最終投与 4 日後には 0.08 ppm、最終投与 5 日後  
 2 には検出限界未満となった。(参照 4: 残留基準設定資料 概要 p62~63、参照 34 :  
 3 R-61)

4  
 5 産卵鶏 (10 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 7 日間飲水投与 (1,300  
 6 ppm)、単回皮下投与 (頸部に投与 : 25 mg/kg 体重) 及び単回強制経口投与  
 7 (そ嚢内投与 : 100 mg/kg 体重) 試験が実施された。最終投与後 24 時間毎  
 8 に採卵 (4 個/群) し、鶏卵中残留についてバイオアッセイにより測定した (検  
 9 出限界 : 0.141 ppm)。

10 各投与経路における経時的な鶏卵中残留を表 11 に示した。

11 飲水投与群では、鶏卵中残留は投与開始 4 日に高値 (0.712 ppm) を示し、  
 12 投与開始 6 日に検出限界値に低下し、最終投与 1 日後に最高値 (0.804 ppm)  
 13 となった後、最終投与 5 日後には検出限界未満となった。

14 皮下投与群では、投与 2 日後に最高値 (0.282 ppm) を示した後、投与 6  
 15 日後には検出限界値となった。

16 単回強制経口投与群では、投与 2 日後に最高値 (4.794 ppm) を示した後、  
 17 投与 6 日後には検出限界値となった。(参照 4 : 概要 p63、参照 34 : R62)

18  
 19 表 11 酒石酸タイロシンの各投与経路における鶏卵中残留 (ppm)

投与経路	投与開始後時間 (日)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
飲水*1	LOD*4	0.360	0.494	0.712	0.609	LOD	0.420	0.804	0.508	0.353	LOD	<LOD
皮下*2	LOD	0.282	LOD	0.247	0.155	LOD	LOD					
そ嚢内*3	LOD	4.794	0.353	0.240	0.522	LOD	LOD					

- 20 • \*1 : 投与量-1,300 ppm 7 日間投与      • \*2 : 投与量-25mg/kg 体重 単回投与  
 21 • \*3 : 投与量-100 mg/kg 体重 単回投与      • \*4 : 検出限界 0.141 ppm  
 22 • n=10

23  
 24 産卵鶏 (22 羽) を用いたタイロシン製剤の 5 日間飲水投与 (タイロシン  
 25 として 500 ppm : 87~97 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。卵を毎日採取  
 26 し、HPLC によりタイロシン A を測定した。

27 全卵中平均タイロシン A 濃度は、試験期間を通じて <LOQ (50 µg/kg)  
 28 であった。検出されたタイロシン A の最高濃度は 117 µg/kg で、投与開始 2  
 29 日後の卵でみられたが、投与開始 6 日後には全例が <LOQ となった。(参照  
 30 2 : TRS 954 p105)

31  
 32 (4) 残留試験 (七面鳥)

33 七面鳥 (ニコラス種、雌雄各 5 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 8 日  
 34 間飲水投与 (タイロシンとして 500 ppm) 試験が実施された。最終投与 0(6

1 時間)、1、5 及び 10 日後に~~と殺して~~組織（筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓）  
2 中残留を HPLC により測定した（定量限界：0.05 ppm、検出限界：0.02 ppm）。

3 最終投与 0 日後の脂肪及び皮膚でそれぞれ 0.0639 及び 0.0641 ppm の残  
4 留を検出された以外、全例で定量限界未満であった。また、最終投与 1 日後  
5 以降の全例が検出限界未満であった。（参照 4：~~残留資料~~ 概要 p63、参照 35：  
6 R-63）

7  
8 七面鳥（Broad Breasted Bronze 種、6 ヶ月齢、3 羽/群）を用いた酒石酸  
9 タイロシンの 7 日間飲水投与（1,300 ppm）試験が実施された。最終投与 0  
10 （投与直後）、24、48、72 及び 96 時間後に~~と殺して~~組織（皮膚、肝臓、脂  
11 肪、腎臓、心臓、筋胃及び筋肉）中残留をバイオアッセイにより測定した。  
12 各組織の検出限界は 0.154~ 0.360 µg/g であった。

13 最終投与直後（0 時間後）に、肝臓、皮膚及び脂肪に抗菌活性が認めら  
14 れた。皮膚では最終投与 96 時間後までわずかな抗菌活性が検出されたが、  
15 肝臓及び脂肪では、最終投与 24 時間後には検出されなかった。他の組織か  
16 らは最終投与直後から全く検出されなかった。（表 18）（参照 4：~~概要~~ p64、  
17 参照 36：R64）

### 19 3. 遺伝毒性試験

20 タイロ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  
21 表 12 にまとめた。

22  
23 表 12 タイロシンの遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	前進突然変異試験	L5178Y マウス リンパ腫細胞	10~1,000 µg/mL(-S9) 10~750 µg/mL(+S9)	陽性 <sup>1</sup>
	前進突然変異試験	CHO 細胞	100~1,500 µg/mL(±S9)	陰性
	染色体異常試験	CHO 細胞	500、750、1,000 µg/mL(-S9) 250、500、750 µg/mL(+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重/日：2 日間経口投与	陰性

24 <sup>1</sup>：850 及び 1,000 µg/mL(-S9)において、突然変異の頻度増加。

25  
26 CHO 細胞を用いた前進突然変異試験及び染色体異常試験、並びにマウス骨  
27 髄細胞における小核試験は、いずれも陰性の結果であった。

28 一方、L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では、~~代謝~~  
29 ~~活性化系代謝酵素~~非存在下において、突然変異の頻度が、1,000 µg/mL の用  
30 量で 2.7~3.8 倍まで、850 µg/mL の用量で 2.7~2.8 倍まで増加した。これら  
31 の用量は~~代謝活性化系代謝酵素~~存在下の試験でも細胞毒性がみられる用量で

1 あり、1,000 及び 850 µg/mL の用量における平均生存率はそれぞれ 13 及び  
2 25%であった。本用量においては、細胞の生存率が低下によりしていたため、  
3 本試験における変異原性の陽性結果は不確実なものである信頼性が低いと考  
4 えられた。

5 また、CHO 細胞を用いた前進突然変異試験では、マウスリンパ腫細胞を  
6 用いた前進突然変異試験と同様に用量依存的な細胞毒性を示したものの、突  
7 然変異の頻度の増加は観察されなかった。ことから、L5178Y マウスリンパ  
8 腫細胞を用いた試験における変異原性の陽性結果は本細胞系に特異的なも  
9 のであると考えられた。

10  
11 以上のことから、タイロシンが、遺伝子を損傷を発現する可能性は低く、  
12 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。(参照 3 : **FAS61**  
13 **p196-197**、参照 4 : 概要 p27~28、参照 38、39 : T-16、17)

#### 14 15 4. 急性毒性試験

16 経口投与による急性毒性試験の結果を表 13 に示した。(参照 3 : **FAS61**  
17 **p189-191**、参照 4 概要 p18、参照 40、41 : T-2、7)

18  
19 表 13 タイロシンの経口投与による LD<sub>50</sub>

被験物質	動物種	投与量 (mg/kg 体重)	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
リン酸タイロシン	マウス	4,000~6,200	>6,200
リン酸タイロシン	ラット	4,000~6,200	>6,200
タイロシン塩基	マウス	2,500~3,650	>3,650
タイロシン塩基	マウス	5,000	>5,000
タイロシン塩基	ラット	5,000	>5,000
タイロシン塩基	イヌ	10~800	>800
酒石酸タイロシン	マウス	4,000~6,200	>6,200
酒石酸タイロシン	マウス	2,500~5,000	>5,000
酒石酸タイロシン	マウス	4,500~5,600	>5,600
酒石酸タイロシン	ラット	4,000~6,200	>6,200

20  
21 マウスを用いたタイロシン B の急性毒性試験において、経口、皮下及び腹  
22 腔内の各投与経路におけるタイロシン B の LD<sub>50</sub> は、それぞれ>5,000、1,593  
23 及び 483 mg/kg 体重であった。酒石酸タイロシン B では、それぞれの投与  
24 経路における LD<sub>50</sub> は>5,000、1,706 及び 323 mg/kg 体重であった。(参照 3 :  
25 **FAS61 p189**)

26  
27 鶏（ブロイラー、雄、10 羽/群）を用いたリン酸タイロシンの単回経口及

1 び皮下投与では、LD<sub>50</sub>がそれぞれ 3,765 及び 501 mg/kg 体重であった。(参  
2 照 3 : FAS61 p189)

3  
4 ウズラ (コリンウズラ種、雌雄各 ~~65~~羽/群) にタイロシンを単回経口投与  
5 (0、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重) した試験では、死亡はみられなかった  
6 が、投与群で一過性の下痢が発現した。(参照 3 : FAS61 p189-191)

## 9 5. 亜急性毒性試験

### 10 (1) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参考試験)

11 ラット (Wistar 系、雌雄各 6 匹/群(雄 : 29 日齢、雌 : 28 日齢)) を用いた  
12 タイロシン塩基の 6 週間強制経口投与 (0、0.005、0.2、10 及び 200 mg/kg  
13 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

14 一般状態では、200 mg/kg 体重/日群の大部分において下痢がみられた。

15 体重、摂餌量並びに膣開口日及び包皮分離日に投与の影響はみられなかつ  
16 た。

17 血液学的検査では、試験終了時に軽度の血小板容積の増加、WBC 及び単球  
18 の減少が全投与群でみられたが、何れも僅かな変化であった。

19 血液生化学的検査では、200 mg/kg 体重/日群の雌で血清 ALT 及び血清  
20 T.Bil が増加し、~~10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で血清 ALT が減少し~~ (毒  
21 性学的意義が乏しいため削除) た。0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、IgG  
22 及び IgM が減少し、雌で LDH が減少した。各種ホルモン値は、0.2 mg/kg  
23 体重/日以上投与群の雌で、~~LDH~~、FSH 及びプロラクチンが減少した。10  
24 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、~~ALT が減少し~~テストステロンが増加し  
25 た。0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、プロラクチン及び黄体形成ホル  
26 モンが減少した。甲状腺ホルモンに変化はなかった。

27 剖検で、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸の拡張大がみられたが、臓器  
28 重量に毒性学的な意義のある変化はみられなかった。本調査会はこの盲腸の  
29 拡張大については、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化で  
30 あり、げっ歯類の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と  
31 判断されした。

32 ~~病理組織学的検査では、投与群において、腎尿細管上皮細胞に好塩基性物  
33 質又は好酸性の液体の浸潤並びに精子数の減少がみられたが、用量依存性は  
34 なかった。精子の運動性は 200 mg/kg 体重/日群で増大した。~~ (腎臓の所見は  
35 意味が不明なので、削除しました。)

36 脳下垂体から分離された RNA は遺伝子発現の分析解析に使用された。雌  
37 では細胞増殖及び接着に関与する遺伝子の誘導が、雄では代謝、細胞周期の  
38 調節及び神経発達に関与する遺伝子の誘導が用量依存的に増加した。(参照  
39 3 : FAS61 p192) **→事務局より : 本試験は、JECFA の評価書から引用したも**

1 ので、低い用量でも影響がみられています、JECFAにおける評価でも NOAEL  
2 等を設定していません。その理由等についても特に言及されていないのです  
3 が、これらの影響の取扱いについて何らかの説明を追記する必要性等はある  
4 でしょうか。

5  
6 →事務局より：専門委員のご意見により、本試験は「JECFA では NOAEL  
7 の設定を行っていない」と記載し参考試験として扱いたいと考えています。

#### 10 専門委員コメント1

11 できれば言及した方がよいと思います。NOAEL について JECFA に聞いてみ  
12 ることは可能でしょうか。もしわからなかったときは、「JECFA では NOAEL を  
13 設定していない」と記載したらどうでしょうか。

#### 16 専門委員コメント2

17 7(1)の2年間試験で下垂体腫瘍が増えており、そのメカニズムを検討する  
18 ために実施した試験のようです。

#### 21 専門委員コメント3

22 説明を追記する必要があると思います。以下に、文章を考えましたので御  
23 検討下さい。

24 「なお、JECFA は本実験データから NOAEL の設定を行っていない。本  
25 調査会は本試験が未発表な文献をもとにしており、詳細が不明なこと、およ  
26 び、用量の間隔が著しく大きいことから、本実験での NOAEL の設定を行わ  
27 なかった。」

#### 29 専門委員コメント4

30 低用量においては、通常の毒性試験で測定される項目については殆ど変化  
31 がみられませんので、特に NOAEL に言及する必要はないと思います。

### 35 (2) 亜急性毒性試験 (イヌ)

36 イヌ (雌、2 匹) を用いたタイロシン塩基の 30 日間経口投与 (カプセル  
37 投与：25 及び 100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

38 血液学的パラメータは正常の範囲内であった。

39 骨髄は正常で、骨髄における M/E 比 (骨髄前駆細胞/赤血球前駆細胞比)

1 は予期される範囲内であった。

2 両被験動物ともに血尿及びアルブミン尿を発現した。

3 剖検及び病理組織学的検査では、両動物において軽度の膀胱炎を示すのみ  
4 であった。

5 本試験には対照群が設けられておらず、要約形式の報告のみであった。(参照 3 : FAS61 p192-193、参照 4 概要 p20、参照 44 : T-7)

7  
8 イヌ（雌雄各 1 匹）を用いたタイロシン塩基の 25 日間経口投与（1 日 2  
9 回カプセル投与：25 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験において認めら  
10 れた所見は以下のとおりであった。

11 血液学的パラメータ及び骨髄は正常で、M/E 比は予期される範囲内であっ  
12 た。

13 尿検査では、雄の尿中に微量のアルブミンがみられたが、雌の尿中には認  
14 められなかった。

15 剖検及び病理組織学的検査では変化はみられなかった。

16 本試験は対照群が設けられておらず、要約形式の報告のみであった。(参  
17 照 3 : FAS61 p193)

### 18 19 (3) 14 日間亜急性毒性試験（牛）

20 子牛（雌雄各 3 頭/群）に酒石酸タイロシンを 14 日間代用乳に混じて投与  
21 （0、1 及び 3 g/頭/日）して亜急性毒性試験が実施された。

22 一般状態では、試験期間中、すべての被験動物は良好な健康状態を保持し、  
23 両投与群で硬い乾燥した糞が投与第 2 週にみられた以外投与に起因する臨床  
24 上の異常はみられなかった。また、投与に起因する体重及び代用乳摂取量へ  
25 の影響はみられなかった。(参照 3 : FAS61 p194)

### 26 27 (4) 10 日間亜急性毒性試験（豚）

28 離乳豚（約 8 週齢、雌雄各 3 頭/群）を用いた酒石酸タイロシンの 10 日間  
29 飲水投与（0、250 及び 750 ppm）試験が実施された。

30 試験期間中、すべての被験動物は良好な健康状態を保持し、体重、摂餌量  
31 及び飲水量に投与の影響はみられなかった。(参照 3 : FAS61 p194)

### 32 33 (5) 亜急性毒性試験（鶏）

34 鶏（ホワイトロック種、1 日齢、雌雄、10 羽/群）を用いた酒石酸タイロ  
35 シンの 18 週間混餌投与（タイロシン塩基で 0、220、550、1,100 及び 3,300  
36 ppm(力価)）試験が実施された。投与開始 8 週に各群 5 羽を、残りを最終投  
37 与後にと殺した。

38 その結果、体重、飼料効率、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検  
39 査の結果に群間の差はみられなかった。(参照 3 : FAS61 p194)

1  
2 鶏（ブロイラー、1週齢、雌雄各25羽/群）を用いた酒石酸チロシンの  
3 の8日間飲水投与（0、500及び1,500 ppm）試験が実施された。

4 試験期間中、全ての被験動物は良好な健康状態を保持し、体重、摂餌量及  
5 び飲水量に投与の影響はみられなかった。（参照3：FAS61 p194）  
6

#### 7 (6) 亜急性毒性試験（ウズラ、カモ、七面鳥）

8 ウズラ（コリンウズラ、初生雛、5~10羽/群）を用いたチロシン塩基の  
9 5日間混餌投与（0、1,250、2,500及び5,000 ppm）試験が実施された。投  
10 与終了後、3日間通常給餌した。

11 投与に起因する死亡はみられず、顕著な毒性徴候もみられなかった。摂餌  
12 量及び体重ともに投与の影響はなかった。（参照3：FAS61 p193）  
13

14 カモ（マガモ：*Anas platyrhynchos*、幼鳥、10羽/群）を用いたチロシ  
15 ン塩基の5日間混餌投与（0、1,250、2,500及び5,000 ppm）試験が実施さ  
16 れた。投与終了後、3日間通常給餌した。

17 死亡及び明白な毒性徴候はみられなかった。投与群の全例で投与期間中摂  
18 餌量の低下及び体重の増加抑制がみられたが、飼料を拒絶したことによると  
19 推定された。休薬期間中に、全例とも体重増加は正常又は促進を示した。（参  
20 照3：FAS61 p193）  
21

22 七面鳥（Big 6タイプ、11日齢、雌雄各25羽/群）を用いた酒石酸チロ  
23 シンの5日間飲水投与（0、500及び1,500 ppm）試験が実施された。

24 試験期間中、全ての被験動物は健康状態を保持し、体重及び摂餌量に投与  
25 の影響はみられなかった。わずかな用量依存的な飲水量の減少がみられたが、  
26 全群とも正常値の範囲内であった。（参照3：FAS61 p194）  
27

## 28 6. 慢性毒性試験

### 29 (1) 1.5年間慢性毒性試験（マウス）

30 マウス（C57BL/6系、若齢（約2か月齢）及び成熟（約5ヶ月齢））を用  
31 いた乳酸チロシンの1.5年間混餌投与（チロシンとして0（若齢のみ）、  
32 1,000、10,000（若齢のみ）及び100,000 ppm）による慢性毒性試験が実施さ  
33 れた。一般状態、死亡率、体重、摂餌量の観察・測定、臓器重量測定、剖検  
34 及び病理組織学的検査を実施した。

35 死亡は、100,000 ppm群で投与初期に、特に若齢マウスにみられた。

36 体重は、投与初期に投与群で高濃度のものほど摂餌量の減少を伴う体重の  
37 減少又は増加抑制がみられたが、投与開始2週後以降には回復した。

38 投与初期の死亡率増加は、毒性というよりチロシンの苦味による摂餌量  
39 低下から消瘦したことに起因すると考えられた。

1 投与開始 1 年又は 1.5 年後に実施された臓器重量、剖検及び病理組織学的  
2 検査では、投与に起因する異常はみられなかった。

3 10,000 ppm 群の雄 1/14 例（1 年後）に皮下線維肉腫が、対照群の雌 1/7  
4 例（1.5 年後）に悪性リンパ肉腫が認められたが、これらは、発生が各 1 例  
5 ずつであり、かつ老齢で本系統に自然発生することが知られている。従って、  
6 皮下線維肉腫についてはあるもので、タイロシンの投与に起因するものでは  
7 ないと考えられた。（参照 4：概要 p23、参照 45：T-10）

## 9 (2) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

10 離乳ラット（Wistar 系、4~6 週齢、雌雄各 15 匹/群）を用いたタイロシン  
11 塩基の 1 年間混餌投与（0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm）による慢性毒  
12 性試験が実施された。離乳ラットは、8 の（3）の繁殖毒性試験において、  
13 交配約 10 週前からその後の試験中を通じて被験物質を投与された親由来の  
14 ものが使用された。1 日あたりのタイロシン摂取量は、摂餌量から換算する  
15 と、投与 1~13 週はそれぞれ 0、68~76、345~391 及び 684~842 mg/kg 体重  
16 /日で、投与 14~52 週はそれぞれ 0、39~64、192~283 及び 391~586 mg/kg  
17 体重/日であった。一般状態、死亡率、体重、摂餌量の観察・測定、眼検査、  
18 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量測定、剖検及び病理組  
19 織学的検査を実施した。

20 投与群では、投与 7~12 ヶ月にやや過敏かつ過活動行動活発であったが、  
21 投与に起因する死亡は認められなかった。

22 体重、摂餌量、眼検査、血液生化学的、臓器重量及び剖検では、投与に起  
23 因する異常はみられなかった。

24 血液学的検査でリンパ球数の有意な増加及び好中球数の有意な減少が、尿  
25 検査では有意な尿の pH の上昇が 5,000 ppm 以上投与群の雌でみられた。が、  
26 いずれも正常範囲内での変化であった。

27 病理組織学的検査で、全投与群の雌で下垂体腫瘍のわずかな増加がみられ、  
28 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm 群で腺腫がそれぞれ 1、3、4 及び 3 例、  
29 癌腫がんがそれぞれ 0、0、1 及び 0 例であったが用量相関的ではなかった。

30 以上より、本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 10,000  
31 1,000 ppm (394 mg/kg 体重/日)と考えられた。（参照 3：FAS61 p192、参照 4：  
32 残留基準設定資料 概要 p22、参照 46：T-9）

33 →事務局より：本試験で認められたリンパ球数の有意な増加及び好中球数  
34 の有意な減少、有意な尿の pH の上昇について、EMA の評価書では投与によ  
35 る影響としています。一方、元の報告書（参照 46）では、いずれも正常範囲  
36 としており、本評価書案でも同様に毒性と取らない案としていますがよろし  
37 いでしょうか。

1 専門委員コメント 1

2 明確な正常範囲の根拠が示されていませんので、影響と見た方がよいと思  
3 います。

4  
5 専門委員コメント 2

6 投与の影響としたほうがよいと思われます。いずれの変化にも用量相関性  
7 がみられます。

8  
9 専門委員コメント 3

10 JECFA でも毒性としており、用量相関性が明らかなので毒性とすべき。

11  
12 専門委員コメント 4

13 リンパ球と好中球のデータは、厳密には百分比のことを指しているようで、  
14 WBC に変化はありません。尿については pH 以外の項目に変化はないので、何  
15 れも毒性と取らなくて良いと思います。

16  
17 (3) 17 ヶ月間慢性毒性試験 (ラット)

18 ラット (Harlan、雌雄各 3 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 17 ヶ月間混  
19 餌投与 (0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm) による慢性毒性試験が実施され  
20 た。10,000 ppm 群のタイロシン摂取量は約 1 g/kg 体重/日であった。

21 体重に投与の影響はみられず、血液学的パラメータは正常値の範囲内であ  
22 った。

23 剖検及び臓器重量では、卵巣の縮小及び重量の減少がみられた。また、子  
24 宮の肥厚及び重量の増加が、0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm 群でそれぞ  
25 れ 1/3、3/3、2/3 及び 2/3 例にみられた。

26 病理組織学的検査では、10,000 ppm 群の雌 2 例に子宮の扁平上皮化生が  
27 観察された。

28 卵巣及び子宮でみられたこれらの変化は加齢に起因するものであると考  
29 えられた。JECFA は推測している。本調査会是一群の匹数が少ないため、  
30 これらの機序について推測することは不可能であると考えた。

31 本試験は要約形式の報告のみであった。(参照 3 : FAS61 p195、参照 4 : 残留  
32 基準設定資料 概要 p20、21、参照 44 : T-7)

33  
34 (4) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

35 ラット (Harlan、雌雄各 ~~24~~<sup>25</sup> 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 2 年  
36 間混餌投与 (0、10、100 及び 1,000 ppm) による慢性毒性試験が実施され  
37 た。

38 2 年間の生存率は 0、10、100 及び 1,000 ppm 群でそれぞれ 30、41、70  
39 及び 51 %であったが、死亡原因は老齢動物に一般的にみられる肺炎によるも

1 のが多く、投与に起因するものとは考えられなかった。

2 体重に投与の影響はみられず、血液学的パラメータは正常値の範囲内であ  
3 った。

4 臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において投与に起因する変化はみら  
5 れなかった。

6 本試験は要約形式の報告のみであった。(参照 3 : FAS61 p195、参照 4 : 残留  
7 基準設定資料 概要 p21、参照 44 : T-7)

8  
9 ラット (Harlan、雌雄各約 30 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 2 年間混  
10 餌投与 (0、100 及び 10,000 ppm) による慢性毒性試験が実施された。

11 10,000 ppm 群の雌雄において生存率が上昇した (57 %、対照群 : 29 %)。

12 摂餌量及び体重については各群間に差はみられず、血液学的検査、尿検査  
13 及び臓器重量に投与に起因する影響はみられなかった。

14 病理組織学的検査で、10,000 ppm 群の雌雄において肝臓の肝細胞脂肪化の  
15 わずかな増加が観察された。

16 本試験における NOAEL は、100 ppm (5 mg/kg 体重/日) と考えられた。

17 (参照 3 : FAS61 p195、参照 4 : 概要 p21、参照 44 : T-7)

18  
19 ラット (Harlan、雌雄各 10 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 2 年間混  
20 投与 (0、20,000、50,000、100,000 及び 200,000 ppm) による慢性毒性試  
21 験が実施された。

22 100,000 ppm 以上投与群で、摂餌量低下を伴う体重増加抑制がみられた。

23 200,000 ppm 群では、投与開始 12 ヶ月以内に全例が死亡し、低栄養及び  
24 リンパ器官の萎縮/壊死を呈した。

25 血液学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

26 本試験は要約形式の報告のみであった。(参照 3 : FAS61 p195、参照 4 : 概要  
27 p21、参照 44 : T-7)

## 28 29 (5) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

30 イヌ (ビーグル種及び雑種各 4 匹 (雌雄各 2 匹) 計 8 匹/群) を用いたタイ  
31 ロシン塩基の 2 年間以上経口投与 (0、1、10、100、200 及び 400 mg/kg 体  
32 重/日 : カプセル投与) による慢性毒性試験が実施された。

33 本試験では、一般状態、体重、摂餌量の観察・測定、血液学的検査、血液  
34 生化学的検査、剖検、病理組織学的検査等に加え、骨髄検査及び糞便中の細  
35 菌叢の確認試験を実施した。

36 投与に起因する死亡はみられなかった。

37 一般状態では、200 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎、嘔吐及び下痢がみら  
38 れた。

39 糞便中細菌叢に変化はみられなかった。

1 血液学的検査、骨髄検査、尿検査及び臓器重量に異常は認められなかった。  
2 血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査の結果、200 mg/kg 体重/  
3 日群の 1/4 例及び 400 mg/kg 体重/日群の 1/4 例に軽度の腎盂腎炎、ネフロー  
4 ゼ及び軽度の膀胱炎が認められた。

5 以上より、本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参  
6 照 4：概要 p22~23、参照 44：T-7)

### 8 専門委員コメント

9 概要 p22-23 の元となるデータが T-7 の 1.15-1.16、1.79-45-47 に無いので  
10 確認出来ませんでした。

## 12 7. 慢性毒性/発がん性試験

### 13 (1) 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）

14 離乳ラット（Wistar 系、雌雄各 40 匹/投与群、雌雄各 60 匹/対照群）を用  
15 いたタイロシン塩基の 2年間混餌投与（0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm）  
16 による 2年間慢性毒性試験が 2回実施された。離乳ラットは、8の（3）の  
17 繁殖毒性試験において、交配約 10 週前から離乳を通じて被験物質を投与さ  
18 れた親由来のものが使用された。摂餌量から換算すると、投与第 1 週の平均  
19 投与量はそれぞれ 0、106、517 及び 1,080 mg/kg 体重/日で、試験最後の週  
20 の平均投与量はそれぞれ 0、39、192 及び 402 mg/kg 体重/日であった。~~なお、~~  
21 ~~本試験は反復試験として実施した。~~

22 認められた所見は両反復試験で同様であった。

23 投与群の雄において試験期間の最終 3~6 ヶ月間の生存率がやや高く  
24 （5~10%）だったが、用量依存性はなかった。

25 5,000 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量が増加し、10,000 ppm 群の雄で体  
26 重増加促進がみられた。

27 化膿性壊死性の細菌性肺炎発症率は用量依存的に減少し、0、1,000、5,000  
28 及び 10,000 ppm 群でそれぞれ 27、2.5、0 及び 0%であった。

29 一般状態、血液学的試験、血液生化学的試験、尿検査及び臓器重量に投与  
30 に起因する影響はみられなかった。

31 病理組織学的検査では、雄にのみ良性の下垂体腺腫の発生増加がみられた  
32 （表 14）。反復試験 1 の 5,000 ppm 群と反復試験 2 の 10,000 ppm 群では、  
33 試験を実施した研究所における背景データ（1.7~23.3%）を超える発生率で  
34 あった。

1 表 14 雄ラットにおける良性下垂体腺腫発生率 (例)

群	投与量 (ppm)			
	0	1,000	5,000	10,000
反復試験 1	1/60	3/40	10/40*#	8/40#
反復試験 2	5/60	6/40	8/40	12/40*#

2 \* : 背景データより高い発生率

3 # : p<0.01 (Fisher の直接確立検定)

4  
5 **専門委員コメント**

6 **参考までに検定結果を追加しました。**

7  
8  
9 良性腫瘍については、投与群の雌で発生率減少がみられたが、悪性腫瘍の  
10 発生に関しては、雌雄とも投与に起因する影響はみられなかった。

11 雄ラットにおける良性下垂体腺腫と摂餌量/体重には高い相関関係がある  
12 とする報告がある。これらの試験では、この研究所において実施された 4 系  
13 統のラットを用いた食餌制限の有無による試験及び Wistar 系ラットを用い  
14 た慢性毒性試験 10 試験の比較調査結果から実証している。下垂体腺腫の増  
15 加はタイロシンそのものの影響というよりタイロシンの摂取により摂餌量  
16 が増加し、化膿性壊死性肺炎が有意に減少して生存率が上昇することに伴う  
17 二次的な影響であると考えられた。下垂体腫瘍は高齢のラットに一般的にみ  
18 られるものであり、いくつかの投与群における明白な発生率増加は投与群の  
19 雄において生存率が上昇したことに伴うものであると考えられた。

20 本試験で発がん性は認められなかった。

21 本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 10,000 ppm (402  
22 mg/kg 体重/日) と考えられた (参照 3 : JECFA:FAS61 p195~196、参照 4 : 残留基準  
23 設定資料 概要 p23~24、参照 47 : T-11)

24  
25 **専門委員コメント**

26 **生存率の増加には用量依存性はなかったと記載されているので、下垂体腫瘍**  
27 **の増加に関連づけられるのかどうか議論が必要と思われます。**

28  
29 **8. 生殖発生毒性試験**

30 **(1) 2 世代繁殖毒性試験 (マウス)**

31 マウス (ICR 系、雄 7~8 匹/群、雌 14~17 匹/群) を用いて、1 世代当たり  
32 2 腹、2 世代にわたるタイロシン塩基の混餌投与 (0、1,000、10,000 ppm)  
33 による繁殖毒性試験が実施された。投与開始時期はさまざまであったもの  
34 の、大部分は F<sub>0</sub> 世代の受胎前であった。雌ラットは自然分娩 ↳させ、各世  
35 代生後 4 週まで児を哺育した。

1 出産児数、児の成長、離乳児数及び受精率繁殖に有意な影響はみられなかつた。

2  
3 本試験における NOAEL は、本試験における最高用量である 10,000 ppm  
4 (1,500 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 3 : FAS61 p197~198、参照 4 : 概  
5 要 p24、参照 48 : T-12)

### 6 7 (2) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット)

8 ラット (Harlan、雄 5 匹及び雌 10 匹/群) を用いた繁殖毒性試験がラット  
9 (雌雄各 30 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与 (0 及び 10,000  
10 ppm) 試験の一部として実施された。投与開始 16 週後に対照及び 10,000 ppm  
11 群の雌 10 匹及び雄 5 匹を同一群内で交配させ (雌 2 匹及び雄 1 匹を同居さ  
12 せた)、妊娠した雌は出産、哺育終了後 1 週間の休養期間の後に再び同じ群  
13 内の別の雄と再交配させた。この過程を最低少なくとも 6 回妊娠するまで繰  
14 り返した。1 産目の児は廃棄し、2 産目から続くの児、雄 5 匹/群及び雌 10  
15 匹/群、を F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 及び F<sub>3</sub> 世代へとつながる雄 5 匹/群及び雌 10 匹/群用  
16 に選抜してを選択して試験を実施した。

17 成長曲線、児の生存率、妊娠率受胎及び繁殖指数は全世代における対照及  
18 び投与群で同様であった。

19 本試験における NOAEL は、本試験の唯一の用量である 10,000 ppm (500  
20 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 3 : FAS61 p198、参照 4 : 概要 p24~25、参  
21 照 44 : T-7)

### 22 23 (3) 繁殖毒性試験 (ラット)

24 離乳ラット (Wistar 系、35 匹/対照群、雌雄各 25 匹/投与群) を用いてタ  
25 イロシン塩基を交配 10 週前から交配後約 ~~136~~ 週間にわたり (計約 5 か月間)  
26 混餌投与 (0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm) した試験が実施された。摂  
27 餌量から換算すると親動物の 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm 群における  
28 各投与量はそれぞれ 0、61~70、311~379 及び 635~795 mg/kg 体重/日であ  
29 った。剖検及び病理組織学的検査は実施されていない。

30 親動物では、投与に起因する一般状態の変化はみられず、摂餌量及び体重  
31 推移はいずれの群も同様であった。血液学的検査では、10,000 ppm 群の雄  
32 で WBC が有意に減少したが正常値の範囲内であった。血液生化学的検査に  
33 は投与の影響はみられなかった。

34 児動物は、~~外見上健康であると判断され、~~6 の (2) の 1 年間慢性毒性試  
35 験及び 7 の (1) の 2 年間慢性毒性/発がん性試験に用いた。

36 繁殖成績については、親世代の繁殖成績並びに児の成長及び生存率に投与  
37 の影響はみられなかった。

38 投与約 5 か月後に親動物から採取した血清からタイロシンは検出されなかつた (LOD : 0.1 µg/mL)。  
39

1 本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 10,000 ppm (635  
2 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 3 : FAS61 p198、参照 4 : 概要 p25 : 参照 49 :  
3 T-13)

#### 4 5 (4) 発生毒性試験 (マウス)

6 マウス (A/Jax 及び CBA 系、雌 10 匹/群) を用いたタイロシン塩基の妊  
7 娠 7~12 日における強制経口投与 (0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日)  
8 試験が実施された。別の 2 匹 (A/Jax×CBA 交雑種) /群に同様に投与 (0 及  
9 び 1,000 mg/kg 体重/日) した。これらは妊娠 18 日にと殺し、黄体数、着床  
10 数、早期及び後期死亡胎児数、生存胎児数及び胎児発達生について調べた。  
11 また、4 匹 (A/Jax 系) /群 (0 及び 500 mg/kg 体重/日) は同様の投与後出産  
12 させ、~~9 週間~~にわたり発育、生存性、生殖器を観察した後、と殺して内臓及  
13 ~~び骨格検査を実施した。~~児を 4 週まで飼育させた。

14 母動物の体重増加に投与に起因する違い影響はみられなかった。

15 胎児の生存率並びに外表、内臓及び骨格の発達生に投与の影響はみられな  
16 かった。

17 出生児は 9 週齢まで飼育された。児の成長、生存率、膈開口又は精巣下降  
18 に投与に起因する影響はなかった。生後 7 及び 9 週における行動運動機能は  
19 正常で、感覚測定器系の検査でも変化はみられなかった。生後 9 週における  
20 内臓及び骨格検査でも投与に起因する影響はみられなかった。

21 本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/  
22 日と考えられた。参照 3 : FAS61 p198~199、参照 4 概要 p25~26、参照 50 : T-14)

#### 23 24 (5) 発生毒性試験 (ラット)

25 ラット (Wistar 系、10 匹/対照群、15 匹/投与群) を用いたタイロシン塩  
26 基の妊娠 0~20 日における混餌投与 (0、1,000、10,000 及び 100,000 ppm)  
27 試験が実施された。妊娠 20 日にと殺し、胚吸収、生存及び死亡胎児数、性  
28 比、外観表、内臓並びに骨格異常について調べた。また、別のラット (15  
29 匹/群) の妊娠 0~20 日にタイロシン塩基を混餌投与 (0、10,000 及び 100,000  
30 ppm) した後、出産させた。産生後 21 日まで出生児数、性比、外観の異常  
31 を確認し表、運動能及び感覚機能について観察し、一部の児動物では内臓及  
32 び骨格異常について調べた。摂餌量から換算すると 0、1,000、10,000 及び  
33 100,000 ppm 群における各投与量はそれぞれ 0、60.5、725 及び 4,800 mg/kg  
34 体重/日であった。

35 胎児では、投与に起因する生存率に対する影響並びに外観表、内臓及び骨  
36 格異常はみられなかった。100,000 ppm 群では、体重の低値が母動物ととも  
37 に胎児でみられ、骨化遅延もみられた。

38 出生児では、100,000 ppm 群で体重増加抑制がみられた。離乳児の外観表、  
39 内臓及び骨格異常試験検査で顕著な異常所見はみられなかった。

1 以上より、本試験における NOAEL は、10,000 ppm (725 mg/kg 体重/日)  
2 と考えられた。参照 3 : FAS61 p198~199、参照 4 概要 p26 : 参照 51 : T-15)

## 3 4 9. その他の試験

### 5 (1) 薬理試験

6 タイロシンの一般的な薬理学的特性がイヌで評価されている。血圧、心臓  
7 機能、腸管運動性及び呼吸に対するタイロシンの影響について、麻酔したイ  
8 ヌ 6 匹にタイロシン塩酸塩を静脈内投与 (10~40 mg/kg 体重) して検討され  
9 た。

10 いずれの投与量においても、投与後は平均動脈圧が低下した。その低下は、  
11 10 mg/kg 体重では 13~18 %、40 mg/kg 体重では 20~40 %であった。タイロ  
12 シンの降圧作用はエリスロマイシンで報告されたものと同様であった。3 例で  
13 呼吸数が増加したが心拍数に変化はみられなかった。しかし、40  
14 mg/kg 体重投与群では、心電図において T 及び S 波の高さの上昇が 1 例にみ  
15 られた。十二指腸の運動性が全般的に 10~25 分間亢進する傾向があったが、  
16 10 mg/kg 体重を投与した 2 例に変化はみられなかった。1 例では、20 mg/kg  
17 体重投与後における十二指腸の弛緩及び 40 mg/kg 体重投与後の刺激による  
18 弛緩がみられた。(参照 3 : p199)

### 19 20 (2) 神経毒性

21 ネコ (投与群 : 雌 1 匹及び雄 3 匹、対照群 : 3 匹) を用いた酒石酸タイロ  
22 シンの 90 日間皮下投与 (200 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

23 回転後眼振はわずかに (25~35 %) 低下したが、聴力は損なわれていない  
24 と考えられた。被験動物は約 1 m の高さから飛び降りさせたとき、いずれも  
25 四肢全部を使って着地した。運動失調はみられなかった。神経毒性の明確な  
26 徴候はないと考えられた。本試験は、要約形式の報告のみであった。(参照 3 :  
27 p199)

### 28 29 (3) 代謝酵素との相互作用

30 ラット (SD 系) 用いた酒石酸タイロシンの 3 日間腹腔内投与 (500 mg/kg  
31 体重/日) 試験が実施された。最終投与 24 時間後にと殺した。肝臓ミクロソ  
32ームのチトクローム P450 (CYP) 含有量は非投与の動物と同様で、タイロシ  
33ン代謝物-CYP 複合体の形成は検出されなかった。一方、多くのマクロライ  
34ド系抗生物質、特にトロレアンドマイシン及びエリスロマイシンは CYP を誘  
35導し、酵素活性を阻害する CYP-鉄-ニトロソアルカン複合体を形成する。  
36この反応の違いは、構造的な要因によるものと考えられた。

37 CYP3A の相対的な阻害効果及びマクロライド系抗生物質の CYP-鉄-ニ  
38トロソアルカン代謝物複合体については、山羊及び牛の肝ミクロソーム分画  
39並びに牛 CYP3A 発現細胞系で検討されている。酒石酸タイロシンはスペクト

1 ル解析により測定される典型的な複合体形成を示すが、ミクロソームではテ  
2 ストステロンの CYP3A 触媒水酸化の弱い ( $\leq 10\%$ ) 阻害物質であり、V79  
3 牛 CYP3A 細胞系では阻害物質ではなかった。トリアセチルオレンドマイシン  
4 及びエリスロマイシンはより高度の複合体形成及び強い阻害を示した。(参照  
5 3 : p200)

#### 6 7 (4) 皮膚及び眼刺激性

8 ~~イヌ及びネコ(各8匹)を用いたタイロシン注射剤の2回筋肉内投与(11~~  
9 ~~mg/kg体重:左右の足に各1回)試験が実施された。投与7及び14日後に被~~  
10 ~~験動物をと殺して投与部位を調べたところ、外部及び内部に刺激性の証拠を~~  
11 ~~示さなかった。(参照3:p200)~~

12  
13 ウサギ(ニュージーランド白色種)の皮膚にタイロシンを局所適用(注射  
14 剤を2.0 mL、濃縮又は溶解性製剤を2,000 mg)し、暴露24時間後に、適用  
15 局所を温水で洗浄し、その後14日間観察が行われた。

16 投与に起因する死亡及び全身性の毒性は観察されなかった。注射剤では、  
17 適用局所にごくわずかな皮膚刺激性がみられたが、適用後48時間以内に消失  
18 した。濃縮製剤では、皮膚刺激性は観察されなかった。溶解性製剤では、ご  
19 くわずかな皮膚刺激性がみられ、適用後8日以内に消失し、2例でわずかな落  
20 屑がみられた。(参照3 : p200)

21  
22 ウサギ(ニュージーランド白色種)の片方の眼にタイロシンを点眼(注射  
23 剤、濃縮製剤及び溶解性製剤をそれぞれ0.1mL、52及び58 mg)し、眼刺激  
24 性について観察が行われた。(参照3 : p201)

25 注射剤では、ごく軽度の結膜充血を引き起こしたが48時間以内に消失した。  
26 濃縮製剤では、corneal dullness (角膜の透明度低下?)、ごく軽度の角膜混  
27 濁、ごく軽度から軽度の虹彩炎及び軽度の結膜炎を点眼後1時間以内に発現  
28 したが、14日以内に全ての刺激性変化は消失した。溶解性製剤では、ごく軽  
29 度から軽度の角膜混濁、顕著な虹彩炎及び軽度の結膜炎が1時間以内に発現  
30 したが、暴露7日以内に全ての刺激性変化は消失した。(参照3 : p201)

#### 31 32 (5) 感作性

33 ~~モルモット(10匹)を用いたタイロシン塩基の腹腔内投与(10 mg/匹)試験~~  
34 ~~が実施された。1週間後に生存していた7匹に2回目の投与(10 mg/匹)を~~  
35 ~~実施した。惹起投与の前のその後の3週間に全例が死亡した。~~

36  
37 モルモットを用いたタイロシン塩酸塩の単回腹腔内投与(2、4、7 mg/kg  
38 体重(各3匹)、10 mg/kg体重(8匹))試験が実施された。

39 5週間後の静脈内投与(5 mg/kg体重)による惹起投与後、各投与量で、そ

1 れぞれ、3、2、1 及び 2 例が生存した。明確な徴候を示した例はなく、感作  
2 性の反応はないことが示された。本試験は、要約形式の報告のみであった。(参  
3 照 3 : p201)

4  
5 ~~これら~~の試験は、感作性を検出するためのより先進的な試験法が開発され  
6 る前に行われたものであり、感作性と関連のない全身性の毒性により生存率  
7 が低いため不確実なものである。

## 8 9 (6) 抗原性

10 ウサギ (8 匹) を用いたタイロシン乳酸塩 (100 mg/匹)、ヒト血清アルブ  
11 ミン及びフロイントの完全アジュバントの組み合わせによる皮内投与試験に  
12 より、抗体産生を試みた。感作 3 日後に採血し、その血清を用いてモルモッ  
13 トの受身皮膚アナフィラキシー試験が実施された。

14 抗原の静脈内投与後に、反応はみられなかった。(参照 3 : p201)

## 15 16 (7) *In vitro* ホルモン刺激性

17 ヒト甲状腺ホルモン応答配列を発現した HeLa 細胞の形質転換細胞を用い  
18 た場合、100  $\mu\text{mol/L}$  の濃度までの酒石酸タイロシンは、レセプターとのいか  
19 なる直接の相互作用も示さなかった。しかし、1  $\text{pmol/L}$  から 100  $\mu\text{mol/L}$  の  
20 濃度では、トリヨードチロニンによるレセプターの刺激の用量反応性のない  
21 阻害を示した。(参照 3 : p201)

22  
23 100  $\mu\text{mol/L}$  までの酒石酸タイロシンは、ラットの培養下垂体腫瘍細胞  
24 (ATCC CCL-82.1)における成長ホルモンの合成に影響しなかった。1  $\text{pmol/L}$   
25 から 100  $\mu\text{mol/L}$  の濃度のタイロシンはトリヨードチロニンにより刺激される  
26 成長ホルモンの放出の用量反応性のない阻害を示した。(参照 3 : p201~202)

## 27 28 29 10. 微生物学的影響に関する試験

### 30 (1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①

31 健常なヒト腸内細菌叢の代表的な 100 菌株を用いて、タイロシンの MIC  
32 について調べた。菌は採取前 3 か月間化学療法を受けておらず、試料採取 4  
33 週間以内に下痢の徴候がなかった健康なヒトボランティアの糞便から分離  
34 されたものであった。ヒト糞便中細菌叢の主要 10 菌種を分離し、それぞれ  
35 10 株を培養して MIC 試験に供した。

36 MIC の範囲及び MIC<sub>50</sub> を表 15 に示した。

37 タイロシン活性は、菌種間及び多くの同一菌種内で様々であった。  
38 *Escherichia coli* に対する抗菌活性は一貫してみられず、MIC<sub>50</sub> は >128  
39  $\mu\text{g/mL}$  であった。最も感受性が高いのはグラム陽性嫌気性菌で、

1 *Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium* 及び *Peptostreptococcus* で  
 2 あった。*Bifidobacterium* 属及び *Clostridium* 属の MIC<sub>50</sub> は 0.062 µg/mL で  
 3 あった。(参照 3 : FAS61 P202~203)

4  
 5 表 15 ヒト腸内細菌 (ヒトボランティア) におけるタイロシンの MIC

菌種*	接種濃度 (×10 <sup>8</sup> cfu/mL)	タイロシンの MIC(µg/mL)	
		範囲	MIC <sub>50</sub>
<i>Bacteroides fragilis</i>	1.5~5.8	0.5~128	1
その他の <i>Bacteroides</i> sp.	1.8~12	0.25~32	0.5
<i>Bifidobacterium</i> sp.	0.34~6.5	0.031~2	0.062
<i>Clostridium</i> sp.	0.21~13	0.031~0.5	0.062
<i>Enterococcus</i> sp.	1.3~5.6	1~4	1
<i>Eubacterium</i> sp.	0.46~2.4	0.125~1	0.25
<i>Fusobacterium</i> sp.	0.46~3.4	0.062~64	1
<i>Lactobacillus</i> sp.	0.23~8	0.5~8	2
<i>Peptostreptococcus</i>	0.33~5.5	0.125~0.5	0.5
<i>Escherichia coli</i>	2.3~59	>128	>128

6 cfu : コロニー形成単位  
 7 \* : 各菌種 10 株 (総計 100 菌株) を使用

8  
 9 (2) 臨床分離菌に対する MIC②

10 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影響調  
 11 査」において、ヒト臨床分離株等に対するタイロシンの約 5×10<sup>6</sup> CFU/spot  
 12 における MIC が調べられている。(表 16) (参照 51)

13  
 14  
 15  
 16  
 17  
 18  
 19  
 20  
 21  
 22  
 23  
 24  
 25  
 26

1 表 16 ヒト腸内細菌におけるタイロシンの MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	4	0.5~>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	4	0.5~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	64	16~>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~4
<i>Eubacterium</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06~0.25
<i>Clostridium</i> sp.	30	4	0.5~>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	0.25	≤0.06~2
<i>Prevotella</i> sp.	20	0.25	≤0.06~1
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	1	0.12~16
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	1	1~>128

2  
3 調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは  
4 *Bifidobacterium* sp.及び *Eubacterium* sp.の ≤0.06 µg/mL であった。本調査  
5 結果から MICcalc<sup>7</sup>は 0.308 µg/mL (0.000308 mg/mL) と算出された。

6  
7 (3) 糞便結合試験 (ヒト)

8 タイロシンの糞便結合試験が添加濃度 0~3.3 µg/mL (0.3 µg/mL 刻みの 12  
9 濃度) の範囲で実施された。参照菌株としてタイロシンに感受性の  
10 *Enterococcus faecalis* を用いた。各濃度のタイロシンは滅菌した 3 人のボ  
11 ランティアの糞便試料 (糞便濃度: 0、25 及び 50 % (w/vol)) と混合し、培  
12 養 (0、1、2、6、8 及び 12 時間) した。各培養時間後の試料から得られた  
13 上清の抗菌活性が、糞便の培養前後における細菌発育の有無で評価された。  
14 タイロシンの糞便結合は糞便濃度の影響は受けなかったが、時間依存的な  
15 影響がみられた。培養時間が 1 時間以内では、結合率は 20~28 % であった。  
16 各濃度の糞便との結合率が最高であったのは培養時間 1~8 時間で、結合率  
17 は 3 人の糞便においてそれぞれ 28.6、37.5 及び 42.9 % (平均 36.3%) であ  
18 った。50 % (w/vol) 以上の濃度の糞便を用いた *in vitro* の糞便結合試験は、  
19 実際上実施は不可能であった。したがって、摂取したタイロシンの残留物  
20 と腸内容物との結合に関しては、50 % 濃度 (高濃度の検体) が *in vivo* の状  
21 態に最も近い *in vitro* 試験結果と考えられた。これらのことから、希釈し

<sup>7</sup> 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 % 信頼限界の下限值

1 ない糞便のタイロシンとの結合率は 1~8 時間以内に最高となり、おそらく  
2 30 %を超えると考えられた。(参照 3、FAS61 p203~204、参照 63)

#### 4 1 1. ヒトにおける知見

5 ヒトボランティア (11 又は 12 名/群) におけるタイロシンの 6 ヶ月間経口  
6 投与 (20 mg/ヒト/日又は偽薬) 試験が実施された。毎週採取された糞便中の  
7 ブドウ球菌及び乳酸菌の総数に有意な増減はみられなかった。レンサ球菌の  
8 総数は 6 ヶ月間の試験終了時には有意に増加した。タイロシン耐性菌は不規  
9 則的に出現したが、群間に差異はみられなかった。加えて、大腸菌及び酵母  
10 の過剰増殖も起こらなかった。

11 他の抗生物質は使用されているがタイロシンは使用されていない病院由  
12 来のブドウ球菌 336 分離株のうち 2 例のみが 5 µg/mL のタイロシン乳酸塩に  
13 耐性であった。いずれの試験においても、関連する抗生物質及び他の抗生物  
14 質との交差耐性に規則性はみられなかった。(参照 3 : FAS61 p207、参照 4 : 概  
15 要 p31、参照 52 : M-6)

16  
17 健常な成人 (2 名/群) におけるタイロシンの 3 か月間経口投与 (0、2 及  
18 び 5 mg/ヒト/日) 試験が実施された。投与 2 か月前から投与開始 3 か月後ま  
19 まで 1~2 週間毎に糞便中の大腸菌、腸球菌及びブドウ球菌を調べた。細菌数の  
20 変動は非常に大きかったが、タイロシンの投与の影響はみられなかった。ど  
21 の時点においても、感受性及び耐性のパターンに変化は認められなかった。  
22 (参照 3 : FAS61 p207、参照 4 概要 p31、参照 53 : M-5)

23  
24 1985 年 5 月から 1987 年 4 月までに分離された *Staphylococcus aureus*、  
25 *Streptococcus pyogenes* 及び *Campylobacter* 属のヒト由来 3,812 株のうち  
26 1 %のみがタイロシン耐性であった。これらの耐性菌が動物に由来するもの  
27 であるかどうかの確証はない。(参照 3 : FAS61 p207)

28  
29 タイロシンに暴露後の職業性皮膚炎の症例報告がある。これらの報告では、  
30 タイロシンはヒトに炎症あるいはアレルギー皮膚炎を引き起こす可能性が  
31 あると示唆された。(参照 3 : FAS61 p207)

### 32 Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 33 1. 薬物動態及び残留試験について

34 各種動物を用いてタイロシンの薬物動態及び残留試験が実施されている。  
35  
36 ラット及びイヌにおける経口投与では、投与 2 時間~5 時間程度で血清  
37 C<sub>max</sub> に到達しその後速やかに低下した。イヌの所見から胃よりもむしろ腸で  
38 吸収されると考えられる。イヌでは、投与量を増加しても吸収は用量依存性  
39 に乏しかった。ラットにおける放射標識物質を用いた限定的な組織分布試験

1 で、肝臓及び腎臓では脂肪より多く分布することが明らかになった。ラット、  
2 イヌ及び豚の経口投与における尿からの回収はわずかで、大部分が糞中に存  
3 在した。

4 ラットでは、タイロシンの大部分は代謝された。肝臓でみられた主要物質  
5 はタイロシン A、タイロシン D 及びジヒドロデスマニコシンであった。糞中の  
6 主要物質はタイロシン D 及びジヒドロデスマニコシンで、微量物質はタイロシ  
7 ン A、タイロシン C 及びラクトン環の加水分解から生じる代謝物の範囲であ  
8 った。

9 残留試験においては、経口投与では、各種動物の組織及び乳汁中残留は、  
10 最終投与直後にはわずかに認められたが速やかに減衰した。筋肉内投与にお  
11 いては、注射部位筋肉、腎臓及び肝臓を中心に残留がみられたが、時間の経  
12 過とともに減衰した。

## 13 2. 毒性学的影響について

### 14 (1) 遺伝毒性試験について

15 遺伝毒性試験では、*in vitro* 試験 3 試験 (L5178Y マウスリンパ腫細胞に  
16 おける前進突然変異試験、CHO 細胞における前進突然変異試験、CHO 細胞  
17 における染色体異常試験) 及び *in vivo* 試験 1 試験 (マウス骨髄における小  
18 核試験) が実施された。CHO 細胞を用いた前進突然変異試験及び染色体異  
19 常試験、並びにマウス骨髄細胞における小核試験は、いずれも陰性の結果で  
20 あった。

21 L5178Y マウスリンパ腫細胞では、~~代謝活性化系~~代謝酵素非存在下の場合  
22 のみ遺伝子突然変異が増加したが、細胞の顕著な生存率低下により、本試験  
23 における変異原性の陽性結果は~~不確実なものである~~信頼性が低いと考  
24 られ、~~また、本細胞系に特異的なもの~~と考  
25 えられた。

26 したがって、タイロシンが遺伝子を損傷を~~発現~~する可能性は低く、  
27 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。

### 28 (2) 急性毒性試験について

29 タイロシンはタイロシン塩基、リン酸塩及び酒石酸塩を用いた単回経口投  
30 与後の毒性は低かった。経口 LD<sub>50</sub> は、げっ歯類で >5,000 mg/kg 体重、イヌ  
31 で >800 mg/kg 体重であった。(参照 3 : FAS61 p208)

### 32 (3) 亜急性毒性試験について

33 ラット、イヌ、牛、豚、鶏等の様々な動物種を用いた様々な期間の亜急性  
34 毒性試験が実施されている。投与期間が 1 か月までの試験は要約のみの報告  
35 であるため、評価に用いるには不適切と考えられた。いずれの試験におい  
36 ても、投与に起因する明らかな毒性影響は認められなかった。(参照 3 :  
37 JECFA:FAS61 p208)

1  
2 (4) 慢性毒性及び慢性毒性/発がん性試験について

3 マウスを用いた 1.5 年間慢性毒性試験、ラットを用いた 1 年間、17 ヶ月間  
4 及び 2 年間慢性毒性試験 (3 試験)、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験、並  
5 びにラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施されている。

6 イヌの 2 年間慢性毒性投与試験では、200 mg/kg 体重/日群に腎盂腎炎が、  
7 400 mg/kg 体重/日群に腎盂腎炎、ネフローゼ及び膀胱炎がみられ、本試験に  
8 おける NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。

9 ラットの 1 年を超える長期経口投与 5 試験 (17 ヶ月間(1 試験)及び 2 年間  
10 投与試験(4 試験)) のうち 3 試験は要約のみの報告であるため評価に用いる  
11 には不適切と考えられた。他の 2 試験では、タイロシンの投与により生存率  
12 が上昇した。2 年間慢性毒性試験では、10,000 ppm (500 mg/kg 体重/日)  
13 の混餌濃度で肝臓の脂肪化が増加した。2 年間慢性毒性/発がん性試験では、  
14 雄ラットの下垂体腺腫の発生率が増加がみられたが、この種の腫瘍は高齢の  
15 ラットに一般的にみられるもので、投与群の雄において生存率が上昇したこ  
16 とに伴うものであると考えられた。本試験において発がん性は認められなか  
17 った。(参照 3 : FAS61 p208)

18  
19 (5) 生殖発生毒性試験について

20 多世代繁殖試験がマウス及びラットを用いて実施されている。繁殖成績並  
21 びに児の成長及び生存率等から NOAEL が設定された。いずれの試験におい  
22 ても NOAEL は混餌濃度 10,000 ppm (マウス : 1,500 mg/kg 体重/日、ラッ  
23 ト : 500 及び 635 mg/kg 体重/日) であった。

24 マウス及びラットを用いた発生毒性試験においては、NOAEL は、マウス  
25 では最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日 (強制経口投与)、ラットでは 725 mg/kg  
26 体重/日 (混餌濃度 10,000 ppm) と考えられた。

27  
28 (6) 毒性学的 ADI について

29 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  
30 はないと考えられること及び慢性毒性/発がん性試験において発がん性は認  
31 められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI の  
32 設定は可能であると考えられた。

33 各種毒性試験で得られた NOAEL の最小値は、イヌの 2 年間慢性毒性試験  
34 における NOAEL 100 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL に安全係数と  
35 して 100 を適用し、毒性学的 ADI は 1 mg/kg 体重/日と考えられた。

36  
37 3. 微生物学的影響について

38 (1) タイロシン残留物による微生物学的影響

39 タイロシンは豚及びラットにおいて大部分が代謝されることが放射活性タ

1 イロシンを用いた試験により示されている。豚における糞中の主要代謝物は  
2 タイロシン D、ジヒドロデスミコシン及びタイロシン D のセコ酸である。タ  
3 イロシン D 及びジヒドロデスミコシンの微生物学的活性は、それぞれタイロ  
4 シン A の 35%及び 31%であり、タイロシン D のセコ酸は微生物学的に不活  
5 性である。ヒトにおける代謝経路は不明であるが、豚におけるこれらの試験  
6 結果モデルとして推定すると、結腸に到達する代謝物の混合物は、タイロシ  
7 ン A の 35%程度の微生物学的活性を有していると考えられる。(参照 3、  
8 **FAS61 p203、206**)。

9  
10 ヒトの糞便とタイロシンの結合を検討した試験では、タイロシンは、結腸  
11 結腸中で 36 %程度が糞便中物質と結合することが示された。したがって、ヒ  
12 ト結腸中の残留タイロシンの約 64 %が遊離していると考えられた。

13  
14 以上のことから、残留タイロシンは大部分が代謝され、結腸に到達したタ  
15 イロシン代謝物は、タイロシン A の 35 %程度の活性を有すると考えられる  
16 こと及び約 64%が糞便中で遊離していると考えられることから、経口摂取量  
17 の約 22.4 % ( $0.35 \times 0.64$ ) が利用可能な分画であり、微生物的活性を有する  
18 可能性があると考えられた。(参照 3、**FAS61 p203**)

19 →事務局より：上記の部分は JECFA の評価書を参考にしています。JECFA  
20 では微生物的 ADI の算出に際し、糞便結合率を 36%としています。その根拠  
21 が JECFA の評価書には明確に書かれていません。

22 事務局では、本評価書案の 41 ページの 6 行目から記載している糞便結合  
23 試験の元の報告書（参照 63）のデータで、3 人のヒトの糞便の最大の結合  
24 率の平均値が約 36% (28.6、37.5 及び 42.9 %) であったことから、JECFA  
25 で 36%としたのではないかと考え、本評価書案では、そのような記載にして  
26 います。(本評価書案の 41 ページの 16 行目をご参照下さい。)

27 この取扱いについて、ご意見等ございましたらお願いいたします。

28  
29 専門委員コメント

30 事務局案でよいと思います。

## 1 (2) 微生物学 ADI について

2 微生物学的影響については、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用  
3 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  
4 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  
5 ができる。

6 MIC<sub>calc</sub> は 0.308、細菌が暴露される分画に 22.4%、結腸内容物 220 g、ヒ  
7 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。

$$8 \text{ ADI} = \frac{0.308^{*1} \times 220^{*2}}{0.224^{*3} \times 60^{*4}} = 0.005 \text{ mg/kg 体重/日}$$

9 \*1: MIC<sub>calc</sub>: 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界  
10 の下限値

11 \*2: 結腸内容物

12 \*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画－結腸に到達した代謝物の混合物はタイロシ  
13 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%  
14 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。

15 \*4: ヒト体重

## 16 17 4. ADI の設定について

18 タイロシンの微生物学的 ADI (0.005 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI  
19 (1 mg/kg 体重/日) よりも小さく、毒性学的安全性についても担保している  
20 と考えられることから、タイロシンの ADI としては、0.005 mg/kg 体重/日  
21 と設定することが適当であると判断された。

22  
23 以上より、タイロシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値  
24 を採用することが適当と考えられる。

25  
26 タイロシン 0.005 mg/kg 体重/日

27  
28 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確  
29 認することとする。

1 表 17 JECFA における各種試験の無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	2 世代生殖試験	0、1,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	1,500 (10,000 ppm) 投与の影響なし。
	発生毒性試験	0、100、500、1,000・塩基 強制経口投与	1,000 投与の影響なし。
ラット	6 週間亜急性毒性試験	0、0.005、0.2、10、200・塩基 強制経口投与	— 雌：0.2 以上で LDH、FSH、プロラクチン減少。 雄：0.2 以上でプロラクチン、黄体形成ホルモン減少。IgG、IgM 減少。
	1 年間慢性毒性試験	0、1,000、5,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	39 (1,000 ppm) 5,000 ppm 以上でリンパ球数の増加、好中球数の減少。尿の pH の上昇。
	17 ヶ月間慢性毒性試験	0、1,000、3,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	— 投与の影響なし。
	2 年間慢性毒性試験	0、10、100、1,000 ppm・塩基 混餌投与	— 投与の影響なし。
	2 年間慢性毒性試験	0、20,000、50,000、100,000、200,000 ppm・塩基 混餌投与	— 100,000 ppm 以上で体重増加抑制、摂餌量低下。200,000 ppm は 12 ヶ月以内に全例死亡。
	2 年間慢性毒性試験	0、100、10,000 ppm・塩基 混餌投与	5 (100 ppm) 10,000 ppm 以上で肝臓の脂肪化のわずかな増加
	反復 2 年間慢性毒性試験	0、1,000、5,000、10,000 ppm・塩基	402 (10,000 ppm) 雄ラット (反復試験 1

		混餌投与	の 5,000 ppm 群、反復試験 2 の 10,000 ppm 群) の良性下垂体腺腫の発生率増加：雄で投与により生存率が上昇したことに伴う変化と考えられた。
	生殖毒性試験	0、10,000 ppm・塩基混餌投与	500 (10,000 ppm) 投与の影響なし。
	生殖毒性試験	0、1,000、5,000、10,000 ppm・塩基混餌投与	635 (10,000 ppm) 投与の影響なし。
	発生毒性試験	0、1,000、10,000、100,000 ppm・塩基混餌投与	725 (10,000 ppm) 100,000 ppm で母動物、胎児の体重低値、骨化遅延。 <del>異の体重増加抑制。</del> 催奇形性なし。 <u>出生児の体重増加抑制</u>
イヌ	30 日間亜急性毒性試験	25、100・塩基カプセル投与	— 血尿、アルブミン尿。 軽度の膀胱炎。
	25 日間亜急性毒性試験	25・塩基カプセル投与	— 雄の尿中にわずかなアルブミン
	2 年間慢性毒性試験	0、1、10、100、200、400・塩基カプセル投与	100 200 以上で腎臓に軽度の変化
ウズラ	5 日間亜急性毒性試験	0、1,250、2,500、5,000 ppm・塩基混餌投与	— 投与の影響なし。
カモ	5 日間亜急性毒性試験	0、1,250、2,500、5,000 ppm・塩基混餌投与	— 投与の影響なし。
鶏	18 週間亜急性毒性試験	0、220、550、1,100、3,300 ppm(力価) (塩基として)・酒石酸塩混餌投与	— 投与の影響なし。

	8日間亜急性毒性試験	0、500、1,500 ppm・酒石酸塩 飲水投与	－ 投与の影響なし。
七面鳥	5日間亜急性毒性試験	0、500、1,500 ppm・酒石酸塩 飲水投与	－ 投与の影響なし。
豚	10日間亜急性毒性試験	0、250、750 ppm・酒石酸塩 飲水投与	－ 投与の影響なし。
牛	14日間亜急性毒性試験	0、250、750 ppm・酒石酸塩 代用乳に混じて投与	－ 投与の影響なし。
毒性学的 ADI		1 mg/kg 体重/日 無毒性量：100 mg/kg 体重/日 SF：100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		イヌ 2年間慢性毒性試験	
微生物学的 ADI		0.03 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		<i>in vitro</i> MIC <sub>calc</sub> 及び糞便結合データ (VICH 式)	
ADI		0.03 mg/kg 体重/日	

1  
2  
3

表 18 EMEA における各種試験の無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	2世代生殖試験	0、1,000、10,000 ppm 混餌投与	－ 投与の影響なし。
	発生毒性 <u>(特殊)</u> 試験	0、100、500、1,000 強制経口投与	－ 投与の影響なし。
ラット	65日間亜急性毒性試験	0.1、5 ppm 混餌投与	－ 雄の下垂体・性腺軸に タイロシンが直接影響 を及ぼす明確な証拠なし。
	1年間慢性毒性試験	0、50、500、1,000・塩基 (0、1,000、5,000、10,000 ppm) 混餌投与	50 (1,000 ppm) リンパ球の増加、好中 球の減少。

	17 ヶ月~2 年間慢性毒性試験・4 試験	~200,000 ppm・塩基混餌投与	— 投与の影響なし。 発がん性の評価には不十分。
	2 年間発がん性試験	0、50、500、1,000 (0、1,000、5,000、10,000 ppm) 混餌投与	— 雄に用量依存的な下垂体腺腫の増加：発がん性というより投与により生存率が上昇し、体重が増加したことによる。
	3 世代生殖毒性試験	0、10,000 ppm・塩基混餌投与	— 投与の影響なし。
	<u>発生繁殖</u> 毒性（特殊）試験	0、50、500、1,000・塩基 (0、1,000、5,000、10,000 ppm) 混餌投与	— 高用量群で白血球数の減少。児への影響なし。
	発生毒性試験	500、1,000	— 児への投与の影響なし。
		0、60.5、725、4,800 (0、1,000、10,000、100,000 ppm) 混餌投与	— <u>母動物及び胎児</u> 体重のわずかな低下、骨化遅延（4,800 mg/kg 体重/日群）
			— <u>成長率のわずかな減少</u> <u>出生児体重増加抑制</u> (4,800 mg/kg 体重/日群)
イヌ	2 年間慢性毒性試験	(100、200、400)	100 200 以上で嘔吐、下痢。 中等度の腎臓への影響。
毒性学的 ADI		0.5 mg/kg 体重/日 無毒性量：50 mg/kg 体重/日 SF：100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		ラットの 1 年間慢性毒性試験（混餌投与）	
微生物学的 ADI		0.00606 mg/kg 体重/日	

微生物学的 ADI 設定根拠資料	感受性ヒト腸内細菌 7 菌種の幾何平均 MIC <sub>50</sub> (CVMP 式)
ADI	0.006 mg/kg 体重/日

1  
2

1 <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
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C <sub>max</sub>	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
FSH	卵胞刺激ホルモン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-ISP/MS/LSC	高速液体クロマトグラフィー/イオンスプレー質量分析/ 液体シンチレーションカウンター
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
ISP-MS	イオンスプレー質量分析
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-ESI/MS/MS	液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化 タンデム質量分析
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50 %発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T.Bil	総ビリルビン
TLC	薄層クロマトグラフィー
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際会議
WBC	白血球数

2

1 <参照>

- 2 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改  
3 正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）  
4 2 JECFA, EVALTION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN  
5 FOOD: WHO Technical Report Series 954, p15-26, 2009  
6 3 JECFA, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in  
7 food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES No.61, p3-36, 2009  
8 4 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する資  
9 料の概要（未公表）  
10 5 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
11 付資料：R2（未公表）  
12 6 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
13 付資料：R21（未公表）  
14 7 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
15 付資料：R20（未公表）  
16 8 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
17 付資料：R1（未公表）  
18 9 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
19 付資料：R3（未公表）  
20 10 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
21 付資料：R4（未公表）  
22 11 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
23 付資料：R7（未公表）  
24 12 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
25 付資料：R12（未公表）  
26 13 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
27 付資料：R13（未公表）  
28 14 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
29 付資料：R14（未公表）  
30 15 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
31 付資料：R21（未公表）  
32 16 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
33 付資料：R23（未公表）  
34 17 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
35 付資料：R24（未公表）  
36 18 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
37 付資料：R25（未公表）  
38 19 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
39 付資料：R15（未公表）

- 1 20 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
2 付資料：R16（未公表）  
3 21 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
4 付資料：R17（未公表）  
5 22 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
6 付資料：R26（未公表）  
7 23 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
8 付資料：R27（未公表）  
9 24 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
10 付資料：R46（未公表）  
11 25 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
12 付資料：R47（未公表）  
13 26 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
14 付資料：R48（未公表）  
15 27 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
16 付資料：R53（未公表）  
17 28 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
18 付資料：R54（未公表）  
19 29 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
20 付資料：R55（未公表）  
21 30 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
22 付資料：R56（未公表）  
23 31 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
24 付資料：R58（未公表）  
25 32 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
26 付資料：R59（未公表）  
27 33 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
28 付資料：R61（未公表）  
29 34 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
30 付資料：R62（未公表）  
31 35 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
32 付資料：R63（未公表）  
33 36 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
34 付資料：R64（未公表）  
35 37 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
36 付資料：R65（未公表）  
37 38 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
38 付資料：T16（未公表）  
39

- 1 39 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
2 付資料：T17（未公表）
- 3 40 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
4 付資料：T-2（未公表）
- 5 41 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
6 付資料：T-7（未公表）
- 7 42 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
8 付資料：T-4（未公表）
- 9 43 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
10 付資料：T-5（未公表）
- 11 44 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
12 付資料：T-7（未公表）
- 13 45 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
14 付資料：T10（未公表）
- 15 46 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
16 付資料：T9（未公表）
- 17 47 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
18 付資料：T11（未公表）
- 19 48 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
20 付資料：T12（未公表）
- 21 49 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
22 付資料：T13（未公表）
- 23 50 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
24 付資料：T14（未公表）
- 25 51 食品安全委員会、平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質  
26 の微生物学的影響についての調査，2007
- 27 52 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
28 付資料：M-6（未公表）
- 29 53 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
30 付資料：M-5（未公表）
- 31 54 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
32 付資料：R-5（未公表）
- 33 55 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
34 付資料：R-6（未公表）
- 35 56 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
36 付資料：R-8（未公表）
- 37 57 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
38 付資料：R-22（未公表）
- 39

- 1 58 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
2 付資料：R-10（未公表）  
3 59 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
4 付資料：R-37（未公表）  
5 60 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
6 付資料：R-40（未公表）  
7 61 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
8 付資料：R-49（未公表）  
9 62 暫定基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添  
10 付資料：R-57（未公表）  
11 63 ELI LILLY AND COMPANY、Non-Clinical Laboratory Study: Effect of fecal  
12 binding on the antibacterial activity of tylosin. （未公表）  
13  
14