

平成25年6月29日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年5月14日付け厚生労働省発食安0514第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくタイロシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

タイロシン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において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]

(タイロシン A を 80%以上、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 を合計 95%以上含有する混合物)

(2) 用途：抗生物質

タイロシンは、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し、菌の増殖を抑制すると考えられている。主に、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。

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、リン酸塩が豚を対象動物とした飼料添加物として指定されている。

海外では、2013 年 5 月現在、EU 諸国、北米、中南米、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。

(3) 化学名：

タイロシン A

(10*E*, 12*E*)-(3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 8*R*, 14*S*, 15*R*)-14-((6-deoxy-2, 3-di-*O*-methyl-β-*D*-allopyranosyl)oxymethyl)-5-((3, 6-dideoxy-4-*O*-(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-*L*-ribo-hexopyranosyl)-3-dimethylamino-β-*D*-glucopyranosyl)oxy)-6-formylmethyl-3-hydroxy-4, 8, 12-trimethyl-9-oxoheptadeca-10, 12-dien-15-olide

タイロシン B

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-methyloxan-2-yl)oxy)-16-ethyl-4-hydroxy-15-(((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-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

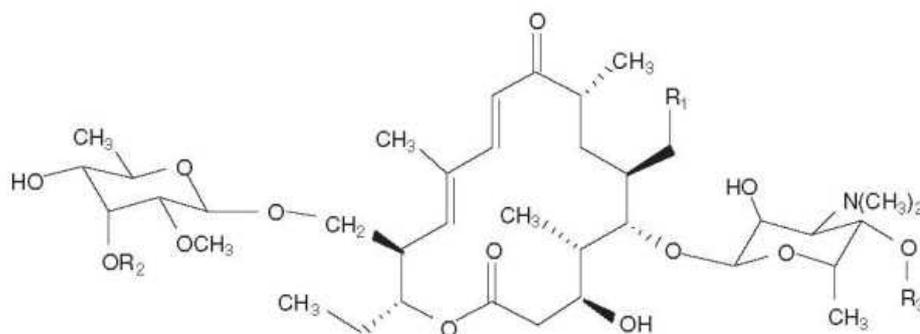
タイロシン C

2-((4*R*, 5*S*, 7*R*, 9*R*, 11*E*, 13*E*, 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-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-15-(((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-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

タイロシン D

(11*E*, 13*E*)-6-(5-(4, 5-dihydroxy-4, 6-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-((5-hydroxy-3, 4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-7-(2-hydroxyethyl)-5, 9, 13-trimethyl-1-oxacyclohexadeca-11, 13-diene-2, 10-dione

(4) 構造式及び物性



	Tylosin A	Tylosin B (desmycosin)	Tylosin C (macrocin)	Tylosin D (relomycin)
R ₁	-CHO	-CHO	-CHO	-CH ₂ OH
R ₂	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
R ₃		-H		

分子式 C₄₆H₇₇NO₁₇ (タイロシン A)
 C₃₉H₆₅NO₁₄ (タイロシン B)
 C₄₅H₇₅NO₁₇ (タイロシン C)
 C₄₆H₇₉NO₁₇ (タイロシン D)

分子量 916.10 (タイロシン A)
 772.93 (タイロシン B)
 902.07 (タイロシン C)
 918.11 (タイロシン D)

(5) 適用方法及び用量
国内での使用方法

タイロシンの動物用医薬品としての使用量等

	対象動物及び使用方法		休薬期間
リン酸タイロシン (飼料添加剤)	豚	110g(力価) 以下/飼料 1t の量を経口投与	3 日間
	鶏(産卵鶏を除く。)	550g(力価) 以下/飼料 1t の量を経口投与	3 日間
酒石酸タイロシン (飲水添加剤)	牛(生後 3 月を超え るものを除く。)	一日当たり 2g(力価) 以下/1 頭の量を経口 投与	14 日間
	豚(生後 1 月を超え るものを除く。)	250mg(力価) 以下/1L の量を経口投与	3 日間
	鶏(産卵鶏を除く。)	500mg(力価) 以下/1L の量を経口投与	3 日間
タイロシン塩基 (注射剤)	牛	1 日 1 回、10mg(力価) 以下/1kg 体重の量を 1～5 日間、筋肉内注射	28 日間 96 時間(乳)
	豚	1 日 1 回、10mg(力価) 以下/1kg 体重の量を 1～3 日間、筋肉内注射	28 日間
リン酸タイロシン及び スルファジミジン (飼料添加剤)	豚(生後 4 月を超え るものを除く。)	リン酸タイロシン 100g(力価) 以下/飼料 1t 及びスルファジミジン 100g 以下/飼料 1t の量を経口投与	15 日間

・タイロシンの力価は、タイロシン A としての量を重量(力価)で示す。1 μ g(力価)は、標準タイロシン
1 μ g に対応する。

タイロシンの飼料添加物としての使用量等

(飼料 1 トン当たり)

	対象動物	使用方法
リン酸タイロシン	豚(ほ乳期用)	11～44g(力価)

ほ乳期用：体重がおおむね 30kg 以内の豚用飼料

・食用を目的としてと殺する前 7 日間の豚に使用してはならない。

2. 対象動物における残留試験

分析の概要

(1) 分析対象の化合物

・タイロシン A

(2) 分析法の概要

試料からメタノール・アセトニトリル(1:1)混液で抽出する。10 w/v% NaCl 溶液を加えてから 1 mol/L HCl で pH 4.0 \pm 0.1 として四塩化炭素で洗浄した後、2 mol/L NaOH 溶液で pH 9.0 \pm 0.1 としてクロロホルムに転溶し、減圧濃縮した残留物をメタノール・水に溶解し、高速液体クロマトグラフ(UV)で定量する。

定量限界

タイロシン A : 0.05 ppm

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、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ついて、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(力価)/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(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

なお、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、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

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} は 0.000308mg/mL、細菌が暴露される分画に 22.4%、結腸内容物 220g、ヒト体重 60kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$ADI = \frac{0.000308 \times 220}{0.224 \times 60} = 0.005 \text{ mg/kg 体重/day}$$

③ ADI の設定について

微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI よりも小さく、毒性学的な安全性についても担保していると考えられることから、タイロシンの ADI は、微生物学的 ADI の 0.005 mg/kg 体重/day とすることが適当であると判断された。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において評価されており、ADI として 0.03 mg/kg 体重/day が設定され、国際基準が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドを調査した結果、米国、カナダ、EU 及びオーストラリアにおいて基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

タイロシン A とする。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までタイロシン A が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬等の量の 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。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬等の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	9.7
幼小児 (1~6 歳)	35.0
妊婦	10.6
高齢者 (65 歳以上)	9.5

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、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。

(別紙 1)

タイロシン

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	薬事法 ppm
牛の筋肉	0.1	0.05	0.1	0.05
豚の筋肉	0.1	0.05	0.1	0.05
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	0.05	0.1	0.05
豚の脂肪	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の脂肪*1	0.1	0.1		
牛の肝臓	0.1	0.05	0.1	0.05
豚の肝臓	0.1	0.05	0.1	0.05
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	0.05	0.1	0.05
豚の腎臓	0.1	0.05	0.1	0.05
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*2	0.1	0.05		0.05
豚の食用部分*2	0.1	0.05		0.05
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の食用部分*2	0.1	0.1		
乳	0.1	0.05	0.1	0.05
鶏の筋肉	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の家きんの筋肉		0.2		
鶏の脂肪	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の家きんの脂肪		0.2		
鶏の肝臓	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の家きんの肝臓		0.2		
鶏の腎臓	0.1	0.05	0.1	0.05
その他の家きんの腎臓		0.2		
鶏の食用部分*2	0.1	0.05		0.05
その他の家きんの食用部分		0.2		
鶏の卵	0.3	0.2	0.3	
その他の家きんの卵		0.2		

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	薬事法 ppm
魚介類（さけ目魚類に限る。）		0.1		
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）		0.1		
魚介類（すずき目魚類に限る。）		0.1		
魚介類（その他の魚類に限る。）		0.1		
魚介類（貝類に限る。）		0.1		
魚介類（甲殻類に限る。）		0.1		
その他の魚介類		0.1		

*1：その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉の値を参照した。

*2：食用部分については、肝臓及び腎臓の値を参照した。

(別紙2)

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

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 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	2.0 ^{*1}	0.9 ^{*1}	1.9 ^{*1}	2.0 ^{*1}
牛の脂肪	0.1				
牛の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.1	3.6 ^{*1}	2.3 ^{*1}	4.0 ^{*1}	3.6 ^{*1}
豚の脂肪	0.1				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.1	0.0	0 ^{*2}	0.0	0.0
豚の食用部分	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	14.3	19.7	18.3	14.3
鶏の筋肉	0.1	2.0 ^{*1}	1.9 ^{*1}	1.3 ^{*1}	2.0 ^{*1}
鶏の脂肪	0.1				
鶏の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.3	0.0
鶏の腎臓	0.1	0 ^{*2}	0 ^{*2}	0 ^{*2}	0 ^{*2}
鶏の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の卵	0.3	3.8	2.7	3.4	3.8
計		25.8	27.7	29.5	25.8
ADI 比 (%)		9.7	35.0	10.6	9.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: 筋肉 (脂肪) の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*2: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
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14日	薬事・食品衛生審議会への諮問
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

● 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

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)