

フラボフォスフォリポール (案)

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：フラボフォスフォリポール [Flavophospholipol]

フラボフォスフォリポール(Flavophospholipol)は、海外ではBambermycin、FlavomycinまたはMoenomycinという名称で使用されている。

(2) 用途：抗生物質

フラボフォスフォリポールは、*Streptomyces*属の4種の細菌(*Streptomyces bambergiensis*、*S. ghanaensis*、*S. geysiriensis*及び*S. ederensis*)が産生する含リン多糖類系の抗生物質で、主にグラム陽性菌に有効である。作用機序は、細菌の細胞壁の生合成阻害である。

海外では、牛、豚、鶏及び七面鳥の増体率の上昇、飼料効率の改善、乳牛における泌乳促進等を目的とした動物用医薬品及び飼料添加物として使用されている。

日本では、鶏及び豚の飼料添加物として指定されており、動物用医薬品として現在承認されていない。

ヒト用医薬品としても承認されていない。

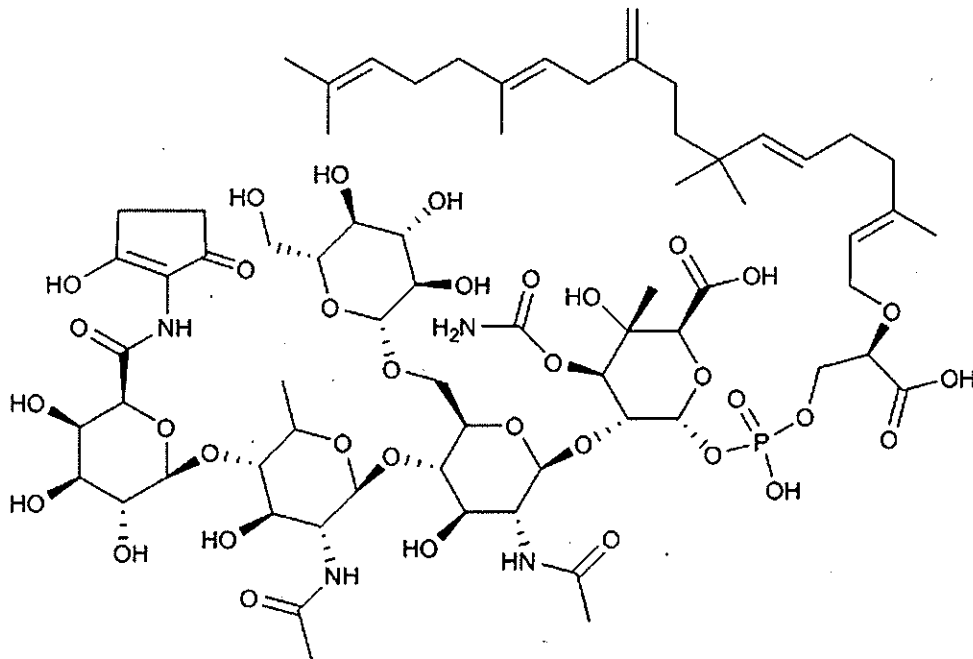
なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

(3) 化学名：

(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-5-[(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-3-acetamido-5-[(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-3-acetamido-4-hydroxy-6-methyl-5-[(2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-3, 4, 5-trihydroxy-6-[(2-hydroxy-5-oxocyclopenten-1-yl) carbamoyl]oxan-2-yl]oxyoxan-2-yl]oxy-4-hydroxy-6-[[(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-3, 4, 5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxy-4-carbamoyloxy-3-hydroxy-6-[hydroxy-[(2*R*)-2-hydroxy-3-oxo-3-[(3*E*, 7*E*, 14*E*)-4, 9, 9, 15, 19-pentamethyl-12-methylideneicosa-3, 7, 14, 18-tetraenoxy]propoxy]phosphoryl]oxy-3-methyloxane-2-carboxylic acid (Moenomycin A) (IUPAC)

(4) 構造式及び物性

本品はMoenomycin Aと化学的に類似した数成分の複合体であり、構造が未確定の成分を含む。



(参考) Moenomycin A

分子式 : $C_{69}H_{107}N_4O_{35}P$ (Moenomycin A)

分子量 : 1583.57 (Moenomycin A)

(5) 適用方法及び用量

フラボフォスフォリポールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

【国内】

フラボフォスフォリポール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	使用時期	使用量
鶏 (ブロイラーを除く。)	幼すう用・中すう用	1~5 g 力価*
ブロイラー	前期用・後期用	1~5 g 力価
豚	ほ乳期用	2~10 g 力価
	子豚期用	2.5~5 g 力価

産卵中の鶏及び食用を目的として屠殺する前7日間の豚又は鶏に使用してはならない。

* フラボフォスフォリポールの力価は、フラボフォスフォリポール ($C_{65-75}H_{124-135}N_{6-7}O_{40-42}P$) としての量を質量 (力価) で示す。1 μ g (力価) は、標準フラボフォスフォリポール 1 μ g に相当する。

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・フラボフォスフォリポール

② 分析法の概要

試料に水を加えて細砕し、ジエチルエーテルで洗浄する。メタノールを加え、3mol/L 水酸化ナトリウム溶液でpH8.0として85~90°Cで約15分間加熱還流し、試料からメタノール・水混液に抽出する。*Bacillus cereus* ATCC. 19637を用いた微生物学的定量法により定量する。

定量限界 : 0.05~2.5 μ g/g

(2) 残留試験結果

- ① 子豚（平均体重62kg、3頭/群）にフラボフォスフォリポールを60日間混餌投与（0、60、70、80又は90ppm）後の、各組織（筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓）におけるフラボフォスフォリポールの残留濃度について表1に示した。

表1: 子豚にフラボフォスフォリポールを60日間混餌投与した後の食用組織中のフラボフォスフォリポール濃度 (μg (力価) /g)

投与濃度 (ppm)	組織			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
0	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
70	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
80	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
90	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

定量限界 : 0.05 μg (力価) /g

② 採卵鶏（投与群：10羽/群、対照群：25羽）にフラボフォスフォリポールを12週間（0、20、50又、100ppm（力価））投与した時の、投与7及び12週間後に採取された卵（卵白及び卵黄）及び投与12週間後の組織（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪付き皮膚）の残留濃度について表2に示した。

表2：採卵鶏にフラボフォスフォリポールを7及び12週間混餌投与した後の食用組織中のフラボフォスフォリポール濃度 (μg (力価) /g)

組織	投与濃度 (ppm)	投与期間	
		7週間	12週間
卵白	0	<0.05	<0.05
	20	<0.05	<0.05
	50	<0.05	<0.05
	100	<0.05	<0.05
卵黄	0	<0.05	<0.05
	20	<0.05	<0.05
	50	<0.05	<0.05
	100	<0.05	<0.05
筋肉	0	-	<0.05
	20	-	<0.05
	50	-	<0.05
	100	-	<0.05
肝臓	0	-	<0.05
	20	-	<0.05
	50	-	<0.05
	100	-	<0.05
腎臓	0	-	<0.05
	20	-	<0.05
	50	-	<0.05
	100	-	<0.05
脂肪付き皮膚	0	-	<0.05
	20	-	<0.05
	50	-	<0.05
	100	-	<0.05

検出限界：0.05 μg (力価) /g

-：検査未実施

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フラボフォスフォリポール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

フラボフォスフォリポールは、経口投与では、そのほとんどが体内に吸収されることなく、代謝されずに排泄されることから、毒性学的ADIは設定せず、微生物学的影響によりADIを設定することが適当であると考えた。

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についての調査」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0.013038 mg/mL、細菌が暴露される分画に1、結腸内容物に220g、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。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.013038 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.048$$

*1：その薬剤が活性を示す菌のうち適切な属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2：微生物が利用可能な経口用量の分画＝ヒトの経口投与試験における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1とする。

③ ADIの設定について

ADIは微生物学的ADIの0.048mg/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らず、ADIが設定されていない。

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について調査した結果、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

フラボフォスフォリポールとする。

(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フラボフォスフォリポールが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するフラボフォスフォリポール相当量の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2)}
国民平均	0.1
幼小児 (1~6歳)	0.3
妊婦	0.1
高齢者 (65歳以上)	0.1

注1) 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より

注2) 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。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	オーストラ リア ppm	飼安法 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉	0.05	0.01	0.01	0.01
牛の脂肪 豚の脂肪	0.05	0.01	0.01	0.01
牛の肝臓 豚の肝臓	0.05	0.01	0.01	0.01
牛の腎臓 豚の腎臓	0.05	0.01	0.01	0.01
牛の食用部分 豚の食用部分*	0.05	0.01		0.01
乳		0.01	0.01	
鶏の筋肉	0.05	0.03		0.03
鶏の脂肪	0.05	0.03		0.03
鶏の肝臓	0.05	0.03		0.03
鶏の腎臓	0.05	0.03		0.03
鶏の食用部分*	0.05	0.03		0.03
鶏の卵		0.02	0.02	

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*：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)

フラボフォスフォリポールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以 上) TMDI
豚の筋肉	0.05	2.1*	1.7*	2.2*	1.5*
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.05	0.9*	0.7*	1.0*	0.7*
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
計		3.2	2.5	3.3	2.4
ADI 比 (%)		0.1	0.3	0.1	0.1

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

*: 筋肉又は脂肪の基準値 \times 筋肉及び脂肪の摂取量

(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22年 2月16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25年 7月22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26年 7月30日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 7月31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 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 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技術顧問 |
| 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 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 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)

答申(案)

フラボフォスフォリポール

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.05
豚の脂肪	0.05
豚の肝臓	0.05
豚の腎臓	0.05
豚の食用部分 ^{注)}	0.05
鶏の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05

注)「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。