

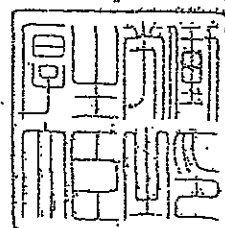
厚生労働省発食安0722第6号

平成21年7月22日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

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

次に掲げる飼料添加物の食品中の残留基準設定について

ノシヘプタイド

(案)

平成21年 月 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21年7月22日付け厚生労働省発食安0722第6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項の規定に基づくノシヘプタイドに係る食品規格（食品中の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。

ノシヘプタイド (案)

1. 概要

(1) 品目名：ノシヘプタイド(Nosiheptide)

(2) 用途：豚及び鶏の飼料効率の改善

ノシヘプタイドは放線菌*Streptomyces. actuosus*より産出されるポリペプチド系抗生物質であり、飼料添加で連続的に投与することにより、家畜及び家禽の成長を促進し飼料効率を改善するなどの効果が認められている。日本では昭和62年に飼料添加物として指定されており、海外でも韓国及び台湾で使用が認められている。

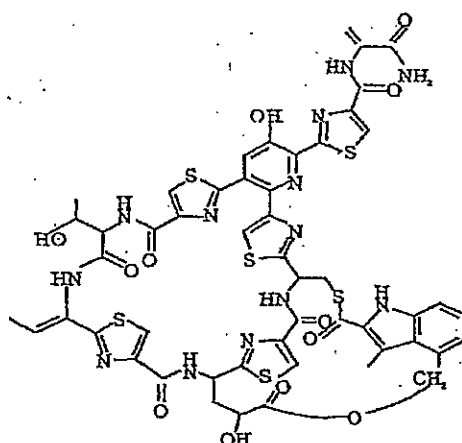
今般の残留基準の設定については、厚生労働大臣よりノシヘプタイドについて食品中の残留基準の設定に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

CAS 56377-79-8

N-[1-(Aminocarbonyl)ethenyl]-2-[14-ethylidene-9, 10, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 21; 22, 23, 24, 26, 33, 35, 36-hexadecahydro-3, 23-dihydroxy-11-(1-hydroxyethyl)-31-methyl-9, 12, 19, 24, 33, 43-hexaoxo-30, 32-imino-8, 5:18, 15:40, 37-trinitrilo-21, 36-([2, 4]-endo-thiazolomethanimino)-5H, 15H, 37H-pyrido[3, 2-w][2, 11, 21, 27, 31, 7, 14, 17]benzoxatetrathiazolotriazacyclohexatriacontin-2-yl]-4-thiazole-carboxamide

(4) 構造式及び物性

分子式： $C_{51}H_{43}O_{12}N_{13}S_6$

分子量：1222.37

常温における性状：黄褐色～暗褐色の粉末又は粒子

融点（分解点）：310～320℃

溶解性：シクロヘキサンにやや溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(5) 適用方法及び用量

本剤の適用方法及び用量は以下の通りである。

対象動物及び使用方法		使用禁止期間等
鶏（ブロイラーを除く。）用 （幼すう用・中すう用）	飼料 1t 当たり 2.5～10g（力価）	産卵中の鶏、食用を目的として屠殺する前7日間の豚及び鶏に使用してはならない
ブロイラー用（前期用・後期用）		
豚用（ほ乳期用・子豚用）	飼料 1t 当たり 2.5～20g（力価）	

2. 対象動物における分布、代謝

① 鶏における投与試験

鶏（4羽）を用いた¹⁴C標識精製級ノシヘプタイド（823mg（力価）/g）の6日間連続経口投与（0.127mg（力価）/日/羽）試験が実施された。

排泄物中の放射能を24時間ごとに測定した結果、6日間での全体の回収率は103.2～104.9%であった。最終投与6時間後に肝臓、腎臓、筋肉（胸、脚）及び皮膚のノシヘプタイドを測定したところ、全組織とも検出限界未満であったことから、ノシヘプタイドは鶏の消化管からほとんど吸収されないものと考えられた。

② 豚における投与試験

豚（雄2頭、体重約12kg）に精製級ノシヘプタイド（823mg（力価）/g）添加飼料を9日間投与した後、¹⁴C標識精製級ノシヘプタイドの経口投与（約0.7mg（力価）/kg体重）試験が実施された。

主要な排泄経路は糞であるが、少なくとも投与量の50%が投与24時間後にも腸管内に認められた。また、投与量の0.6%が尿中に排泄された。

低レベルの¹⁴Cが組織中にみられたが、測定不可能な量であった。また、全組織中の¹⁴Cの残留は0.1ppm以下であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：ノシヘプタイド

② 分析法の概要：

90%エタノール・4号緩衝液による抽出を行った後にn-ブタノールを加え蒸発乾固

を行い、15%アセトン・4号緩衝液に溶かし試料としている。定量は *Staphylococcus aureus* を試験菌とする重層穿孔寒天平板法の微生物学的検定法により行われている。
(検出限界：0.025ppm)

(2) 組織における残留

① ニワトリ（ブロイラー初生雌ヒナ 150羽）にノシヘプタイドを8週間飼料添加して投与（0、2.5、20、125、250ppmの5群各30羽）し、4週後（中間殺）および投与終了の0、12、24時間後、3日、7日後の胸筋、脂肪、肝臓、腎臓、小腸における残留濃度を確認した。結果を表1に示す。

表1 ニワトリにノシヘプタイドとして0~250ppmを飼料添加して投与した際の食用組織中の残留濃度 (ppm)

試験群	採材時期	試料				
		胸筋	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
対象群	4週後(中間殺)	—	—	—	—	—
	投与終了後 0時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	12時間	—	—	—	—	—
	24時間	—	—	—	—	—
	3日	—	—	—	—	—
	7日	—	—	—	—	—
2.5ppm群	4週後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	投与終了後 0時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	12時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	—
	24時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	7日	—	—	—	—	<0.025
20ppm群	4週後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	投与終了後 0時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	12時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	—
	24時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	7日	—	—	—	—	<0.025
125ppm群	4週後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.098, 0.068
	投与終了後 0時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.026, 0.034
	12時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	—
	24時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	7日	—	—	—	—	<0.025
250ppm群	4週後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.122, 0.143
	投与終了後 0時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.126, 0.123
	12時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	—
	24時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	7日	—	—	—	—	<0.025

- ② ブタ (8 週齢 27 頭) にノシヘプタイドを 90 日間飼料添加して投与 (0、10、50、250ppm の 4 群 対照群 3 頭・他各 8 頭) し、45 日後 (中間屠殺) 及び投与終了の 0、1、3 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸における残留濃度を確認した。結果を表 2 に示す。

表 2 ブタにノシヘプタイドとして 0~250ppm を飼料添加して投与した際の食用組織中の残留濃度 (ppm)

試験群	採材時期	試料				
		筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
対象群	45 日後 (中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	投与終了後 0 日	—	—	—	—	—
	1 日	—	—	—	—	—
	3 日	—	—	—	—	—
10ppm 群	45 日後 (中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	投与終了後 0 日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	1 日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3 日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
50ppm 群	45 日後 (中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	投与終了後 0 日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	1 日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3 日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
250ppm 群	45 日後 (中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025, 0.077, 0.085, 0.247
	投与終了後 0 日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.027, 0.038, 0.261, 0.301
	1 日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3 日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

4. 許容一日摂取量 (ADI) 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、平成 20 年 9 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0912008 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたノシヘプタイドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

① 毒性学的 ADI について

ノシヘプタイドは慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないが、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、ウサギを用いた発生毒性試験における母動物の摂餌量及び飲水量の減少、体重増加抑制で、NOAEL23.1mg/kg 体重/日であった。

ADI の設定に当たっては、この NOAEL23.1mg/kg 体重/日に、安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10、慢性毒性試験及び発がん性試験を欠いていることによる追加の 10) を適用するの

が適切と考えられ、毒性学的 ADI は 0.023mg/kg 体重/日と設定された。

② 微生物学的 ADI について

VICH ガイドラインに基づく新たな試算を行うに足る詳細な知見が、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)で得られており、この結果から国際的コンセンサスが得られている手法により微生物学的 ADI を算出することができる。

ノシヘプタイトの MIC_{calc} に 0.000048mg/mL、結腸内容物 220g、細菌が暴露される分画に 100%、ヒト体重に 60kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出した場合、下記の通りとなる。

$$ADI = \frac{0.000048^{*1} (\text{mg/mL}) \times 220^{*2} (\text{mL})}{1.0^{*3} \times 60 (\text{kg})} = 0.000176$$
$$= 0.00018 (\text{mg/kg 体重/日})$$

*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC_{50} の 90%信頼限界の下限値

*2: 結腸内容物

*3: 動物に対する投与試験の結果から、ノシヘプタイトの大部分が糞中より排泄されることから、腸内細菌叢が暴露される分画としての係数を 1.0 とする。

③ ADI の設定について

微生物学的 ADI (0.00018mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.023mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、毒性学的な安全性を担保していると考えられることから、ノシヘプタイトの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.18 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日と設定することが適当であるとえられる。

④ 食品健康影響評価

以上より、ノシヘプタイトの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

$$\text{ノシヘプタイト } 0.18 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

5. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ承認はされていない。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価はされていない。(平成 21 年 7 月現在)

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象: ノシヘプタイト

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。