

令和5年11月28日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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

令和5年10月27日付け厚生労働省発健生1027第5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13条第1項の規定に基づく3-ニトロオキシプロパノールに係る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。

3-ニトロオキシプロパノール

今般の残留基準の検討については、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和28年法律第35号）に基づく飼料添加物の指定並びに基準及び規格の設定等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：3-ニトロオキシプロパノール [3-Nitrooxypropanol]

(2) 分類：飼料添加物

(3) 用途：メタン排泄の抑制

3-ニトロオキシプロパノール（以下、3-NOPという。）は、1,3-プロパンジオールの硝酸エステルである。反芻動物の第一胃内において、メタン産生古細菌によるメタン生成経路のメチル補酵素M還元酵素に結合し、その活性を阻害することにより、メタンの生成を抑制すると考えられている。

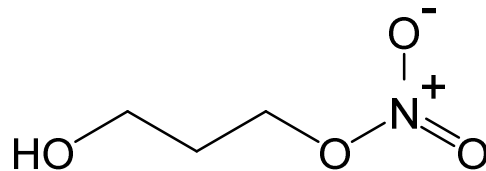
国内では、動物用医薬品としての承認又は飼料添加物としての指定はされていない。海外では、反芻動物用の飼料添加物として使用されている。

(4) 化学名及びCAS番号

3-Hydroxypropyl nitrate (IUPAC)

1,3-Propanediol, 1-nitrate (CAS : No. 100502-66-7)

(5) 構造式及び物性



分子式：C₃H₇NO₄

分子量：121.09

2. 適用方法及び用量

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

今般、飼料の安全性の確保及び品質の改善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 ^{注)} 及び使用方法		休薬期間
3-NOPを有効成分とする飼料添加物	牛	飼料（飼料を製造するための原料又は材料を除く。）中の含有量が0.015%以下となるよう飼料に混じて経口投与する。	—

—：休薬期間は設定されていない。

注) 3-NOPは、牛を対象とする飼料（飼料を製造するための原料又は材料を含む。）以外の飼料に用いてはならない。

3. 対象動物における分布、代謝

(1) 牛における分布、代謝

泌乳牛（ブリティッシュ・フリージアン種等、2～2歳11か月齢、体重428～548 kg、4頭）に、¹⁴C標識3-NOPを8日間カプセル経口投与（3-NOPとして1.8 g/頭/日（0.9 g/頭/回を1日2回、計15回）し、最終投与3、8、12及び24時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸における総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residue）濃度（mg eq/kg）^{注)}を液体シンチレーション計数装置により測定した。乳については、投与開始後12時間ごとに採取し、TRR濃度を測定した（表1）。3-NOP及び代謝物の濃度を高速液体クロマトグラフで、必要に応じて薄層クロマトグラフィーで測定した。筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳における3-NOP及び代謝物M2の濃度は定量限界（0.008～0.020 mg eq/kg）未満であった。肝臓における主な残留物はグルコースであり、乳における主な残留物はラクトースと同定された。（申請資料，2023）

注) mg eq/kg：親化合物（3-NOP）に換算した濃度（mg/kg）

表1. 泌乳牛に¹⁴C標識3-NOPを8日間経口投与後の試料中の%TAR^{注)} (%) 及びTRR濃度（mg eq/kg）

試料	%TAR	TRR濃度
筋肉	4.10±0.69(4)	1.76
脂肪	0.36±0.11(4)	0.78
肝臓	1.05±0.23(4)	18.38
腎臓	0.06±0.01(4)	7.46
小腸	0.03±0.01(4)	4.07
乳	16.82±3.14(4)	19.93

数値は平均値±標準偏差（SD）を示し、括弧内は検体数を示す。

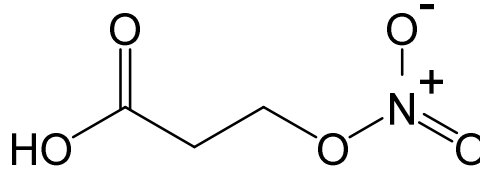
定量限界：0.0201 mg eq/kg

注) %TAR：TAR（Total Administered Radioactivity）に対する比率（%）

【代謝物略称一覧】

略称	JECFA評価書の略称	化学名
M2	—	3-ニトロオキシプロピオン酸 (NOPA)

—：JECFAで評価されていない。



代謝物M2

注) 残留試験の分析対象、残留の規制対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。

4. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象物質

・代謝物M2

② 分析法の概要

筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓は、試料に内標準物質を添加した後、100w/v%トリクロロ酢酸溶液及びアセトニトリルを添加して除タンパクする。遠心分離した後、リン脂質除去プレートでろ過し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

乳は、試料に内標準物質を添加した後、100w/v%トリクロロ酢酸溶液を添加して除タンパクする。遠心分離した後、さらにアセトニトリルでタンパク質を沈殿させ、リン脂質除去プレートを通して遠心分離した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓 0.0050 mg/kg

乳 0.0010 mg/kg

(2) 残留試験結果

① 泌乳牛 (ホルスタイン・フリージアン種、2~7歳齢、体重480~792 kg、20頭/群) に3-NOPを有効成分とする飼料添加物を56日間混餌投与 (飼料中濃度として80、100及び200 ppm) し、投与開始56日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物M2の濃度をLC-MS/MSで測定した (定量限界：0.0050 mg/kg)。また、投与開始2、8、15、22、29、36、43、50及び56日後に採取した乳における代謝物M2の濃度をLC-MS/MSで測定した (表2)。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物M2の濃度は定量限界未満であった。(申請資料, 2023)

表2. 泌乳牛に3-NOPを投与開始後の乳中の代謝物M2濃度 (mg/L)

投与群 (ppm)	投与開始後日数								
	2	8	15	22	29	36	43	50	56
80	0.00104 (20)	<0.0010 (20)	<0.0010 (20)	0.00101 (20)	0.00102 (20)	0.00112 (20)	<0.0010 (20)	<0.0010 (20)	0.00104 (20)
100	0.00100 (20)	<0.0010 (20)	0.00113 (20)	0.00117 (20)	0.00106 (20)	0.00112 (20)	0.00106 (20)	0.00110 (20)	0.00110 (20)
200	0.00123 (20)	0.00105 (20)	0.00132 (20)	0.00154 (20)	0.0127 (20)	0.00141 (20)	0.00145 (20)	0.00154 (20)	0.00123 (20)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。
 定量限界：0.0010 mg/L

② 泌乳牛（ホルスタイン・フリージアン種、3～6歳齢、体重485～746 kg、4頭/群）に3-NOPを有効成分とする飼料添加物を90日間混餌投与（飼料中濃度として100、500及び1000 ppm）し、投与90日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物M2の濃度をLC-MS/MSで測定した（定量限界：0.0050 mg/kg）。また、投与開始2、8、30及び90日後の午前及び午後に採取した乳における代謝物M2の濃度をLC-MS/MSで測定した（表3）。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物M2の濃度は定量限界未満であった。（申請資料，2023）

表3. 泌乳牛に3-NOPを投与開始後の乳中の代謝物M2濃度 (mg/kg)

投与群 (ppm)	投与開始後日数							
	2		8		30		90	
	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後
100	<0.0010 (4)	0.00268± 0.00085 (4)	<0.0010 (4)	0.00366± 0.00125 (4)	<0.0010 (4)	0.00654± 0.00275 (4)	<0.0010 (3), 0.00121	0.00466± 0.00262 (4)
500	<0.0010, 0.00145, 0.00353, 0.00443	0.0118± 0.00108 (4)	<0.0010 (2), 0.00111, 0.00195	<0.0010, 0.00906, 0.0143, 0.0392	<0.0010 (3)	0.0249± 0.00193 (3)	<0.0010 (2), 0.00373	0.0331± 0.0186 (3)
1000	0.00833± 0.00193 (4)	<0.0010, 0.00315, 0.00814, 0.108	<0.0010 (2), 0.00314, 0.00783	0.0750± 0.0531 (4)	0.00901± 0.00448 (3)	0.0452± 0.0410 (3)	0.0107± 0.00793 (3)	0.0392± 0.00392 (3)

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。4例のうち1例について試料が採取できなかった場合は、検体数を3例とした。

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：0.0010 mg/kg

表3の残留試験結果から、乳について使用基準で認められている100 ppm投与群における、投与開始後の代謝物M2の濃度の平均値+3×SDを算出^{注)}した（表4）。

注) 午前及び午後の乳における残留濃度の平均値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た真数を算出した。

表4. 乳における代謝物M2の推定値

投与開始後日数	代謝物M2濃度 (mg/kg) ^{注)}	平均値 (µg/kg)	SD (µg/kg)	平均値+3SD (µg/kg)	平均値+3SD (mg/kg)
		対数変換値			真数
2	0.00141, 0.00154, 0.00216, 0.00225	0.588	0.236	1.296	0.0037
8	0.00170, 0.00219, 0.00224, 0.00320	0.821	0.259	1.599	0.0050
30	0.00230, 0.00339, 0.00379, 0.00560	1.276	0.367	2.377	0.0108
90	0.00203, 0.00221, 0.00230, 0.00490	0.979	0.409	2.207	0.0091

注) 各分析値は、午前及び午後の乳における残留濃度の平均値を示す。

分析値が定量限界未満の場合は、定量限界の値 (0.0010 mg/kg) を用いて算出した。

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3-ニトロオキシプロパノール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。

無毒性量：100 mg/kg 体重/day

(ADI設定根拠資料①)

(動物種) 雄ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 52週間

(ADI設定根拠資料②)

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 慢性毒性試験及び発がん性試験

(期間) 104週間

(ADI設定根拠資料③)

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 2世代繁殖毒性試験

(期間) 2世代

安全係数：100

ADI：1 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、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、3-NOP 及び代謝物 M2 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。

ラットの慢性毒性及び発がん性試験では、雄の精巣の萎縮とそれに伴う精巣上体の変化、総精子数の減少、精子の運動性の低下がみられたこと及び雌の消化管での腫瘍性変化から、最小の NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。発がん性試験において、十二指腸・空腸に良性間葉系腫瘍が認められたが、3-NOP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断されたことから、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えた。

6. 諸外国における状況

JECFA における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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、EU において、3-NOP を適正に牛に使用している限り、牛由来の食品を摂取しても、ヒトの健康に影響はないと評価し、基準値は設定されていない。

7. 残留規制

(1) 残留の規制対象

代謝物 M2 とする。

3-NOP は、牛において速やかに代謝され、代謝試験及び残留試験で各組織及び乳において定量限界未満であること、牛の体内代謝試験において、代謝物 M2 を除く代謝物は生体内に通常存在すること、代謝物 M2 は、各組織においては定量限界未満であるものの、乳においては、残留が認められることから、代謝物 M2 を残留の規制対象とする。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

8. 暴露評価

(1) 暴露評価対象

代謝物 M2 とする。

3-NOP は、牛において速やかに代謝され、代謝試験及び残留試験で各組織及び乳において定量限界未満であること、3-NOP を投与したラットにおいて認められた精巣毒性は、代謝物 M2 でも同様に認められることから、代謝物 M2 を暴露評価対象とする。

なお、食品安全委員会は、3-NOP の毒性について、「究極毒性物質は NOPA (代謝物 M2) である可能性が考えられた。」と評価している。

(2) 暴露評価結果

1日当たり摂取する飼料添加物の量の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、暴露評価には、3-ニトロオキシプロパノールのADI (1 mg/kg 体重/day) に代謝物M2との分子量比 (1.12) を用いて換算した値を用いた。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	0.0
幼小児 (1~6歳)	0.0
妊婦	0.0
高齢者 (65歳以上)	0.0

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	0.01		申			※<0.0050(n=4) (1000 ppm投与開始90日後)
牛の脂肪	0.01		申			※<0.0050(n=4) (1000 ppm投与開始90日後)
牛の肝臓	0.01		申			※<0.0050(n=4) (1000 ppm投与開始90日後)
牛の腎臓	0.01		申			※<0.0050(n=4) (1000 ppm投与開始90日後)
牛の食用部分	0.01		申			(牛の肝臓参照)
乳	0.01		申			推:0.0108(n=4)

基準値案は、代謝物M2（3-ニトロオキシプロピオン酸）の濃度から設定した。

申：飼料添加物の指定申請等に伴い基準値設定依頼がなされたもの

※筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物M2の残留濃度は定量限界未満であることから、一律基準値と同じ0.01 ppmを基準値とする。

推：代謝物M2の推定される残留濃度

3-ニトロオキシプロパノールの推定摂取量 (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	0.01	0.2	0.1	0.2	0.1
牛の脂肪	0.01				
牛の肝臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
計		2.8	3.4	3.9	2.3
ADI [*] 比 (%)		0.0	0.0	0.0	0.0

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

TMDI試算法: 基準値案 \times 各食品の平均摂取量

※3-ニトロオキシプロパノールのADI (1 mg/kg 体重/day) に代謝物M2との分子量比 (1.12) を用いて換算した値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

令和	5年	3月	8日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに飼料添加物の指定並びに基準及び規格の設定等について意見聴取（牛）
令和	5年	3月	8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	5年	11月	13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]

- ◎ 穂山 浩 学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
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）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤 くみ子 学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
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
魏 民 公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
佐藤 洋 国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野 元彦 国立大学法人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 学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科
生物有機化学研究室教授
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
（兼）国立健康・栄養研究所所長
田口 貴章 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
中島 美紀 国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所
薬物代謝安全性学研究室教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田 隆志 一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村 睦子 日本生活協同組合連合会常務理事

(◎：部会長、○：部会長代理)

答申（案）

3-ニトロオキシプロパノールについては、以下のとおり食品中の飼料添加物の残留基準を設定することが適当である。

3-ニトロオキシプロパノール

今回残留基準値を設定する「3-ニトロオキシプロパノール」の規制対象は、代謝物M2【3-ニトロオキシプロピオン酸】とする。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
牛の食用部分 ^{注1)}	0.01
乳	0.01

注1) 「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。