

ナラシン (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：ナラシン [Narasin]

(2) 用途：抗菌剤

ナラシンは、*Streptomyces aureofaciens* NRRL 8092 株が産生するポリエーテル系のイオノフォア抗生物質で、K⁺、Na⁺などと脂溶性複合物を形成しこれら金属イオンの細胞膜の通過を容易にする。ナラシンは、ナラシンA (96%)、ナラシンB (1%)、ナラシンD (2%) 及びナラシンI (1%) で構成され、ナラシンA が主要な活性を有する (85%)。

海外では、鶏のコクシジウム症の予防を目的として、飼料に添加して使用されており、肉用鶏の壊死性腸炎予防にも用いられる。牛では成長促進剤として使用される。

日本では、動物用医薬品としては承認されておらず、鶏を対象とした飼料添加物が指定されている。

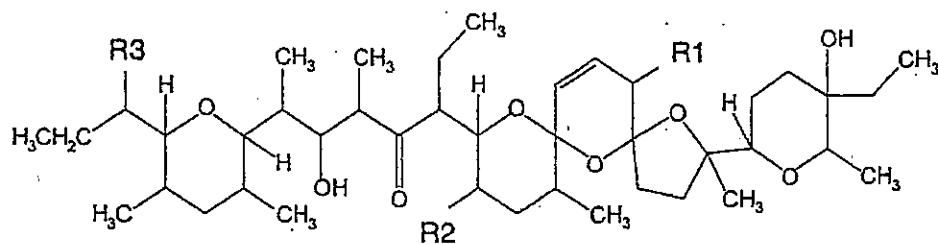
ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名：

ナラシンA

α -Ethyl-6-[5-[2-(5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-yl)-15-hydroxy-2, 10, 12-trimethyl-1, 6, 8-trioxadispiro[4. 1. 5. 3]pentadec-13-en-9-yl]-2-hydroxy-1, 3-dimethyl-4-oxoheptyl]tetrahydro-3, 5-dimethyl-2H-pyran-2-acetic acid (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



| Structural variants of narasin | R1 | R2 | R3 |
|--------------------------------|----|-------------------------------|--------------------|
| A | OH | CH ₃ | COOH |
| B | =O | CH ₃ | COOH |
| D | OH | C ₂ H ₅ | COOH |
| I | OH | CH ₃ | COOCH ₃ |

分子式 C₄₃H₇₂O₁₁
 分子量 765.03

(5) 適用方法及び用量

【国内】

ナラ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 | 使用時期 | 使用量 |
|---------------|-----------|--------|
| 鶏 (ブロイラーを除く。) | 幼すう用・中すう用 | 80g 力価 |
| ブロイラー | 前期用 | 80g 力価 |
| | 後期用 | 80g 力価 |

- ・うずらに対しても飼料添加物として使用することができる
- ・産卵中の鶏又はうずら並びに食用を目的として屠殺する前7日間の鶏又はうずらに使用してはならない
- ・ナラシンの力価は、ナラシンAとしての量を重量(力価)で示す。1μg(力価)は標準ナラシン1μgに対応する

【海外】

| 対象動物 | 使用方法 | 使用国 | 休薬期間 |
|------------------------------|------------------------------|----------|------|
| 牛 | 1 kg 当たり 5~13mg を飼料に混じて経口投与 | オーストラリア | 0日 |
| 豚 | 1 kg 当たり 15~30mg を飼料に混じて経口投与 | アメリカ | 0日 |
| | 1 kg 当たり 15 mg を飼料に混じて経口投与 | カナダ | |
| 鶏 | 1 kg 当たり 60~80mg を飼料に混じて経口投与 | アメリカ | 0日 |
| | | オーストラリア | |
| | | ニュージーランド | |
| | 1 kg 当たり 70mg を飼料に混じて経口投与 | カナダ | 1日 |
| 1 kg 当たり 60~70mg を飼料に混じて経口投与 | EU | | |

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

・ナラシンA

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・*n*-プロパノール混液で抽出する。シリカゲル及びアルミナカラムを用いて精製した後、薄層クロマトグラフィーで展開し、*Bacillus subtilis* 用いたバイオオートグラフィー法を用いて定量する。

検出限界：0.005mg (力価)/kg

試料からイソオクタン・酢酸エチル (9 : 1) 混液で抽出し、シリカゲルカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

定量限界：0.025ppm

(2) 残留試験結果

①牛 (3頭/群) に対して、¹⁴C標識ナラシンが飼料中濃度として13ppmに相当する量を含有するゼラチンカプセルを5日間にわたり摂食させ、最終投与0時間、1及び3日の組織中総放射活性濃度を測定した。結果については表1を参照。

表1. 牛に13ppm相当量を5日間経口投与した時の食用組織中のナラシン総残留濃度

(単位：mg/kg)

| 組織 | 投与後日数 (日) | | |
|-----|-----------|--------|--------|
| | 0 | 1 | 3 |
| 筋肉 | 0.0045* | 0.002* | 0.003* |
| 肝臓 | 0.492 | 0.233 | 0.050 |
| 腎臓 | 0.008 | 0.003 | 不検出 |
| 背脂肪 | 0.013 | 0.005 | 0.001* |

*3例中1例は不検出。データは2例の平均。

②牛にナラシンを140日間混餌投与 (66ppm : 150mg/頭/日) し、組織中残留についてTLC-バイオオートグラフにより測定した。残留は脂肪及び肝臓で最終投与48時間後までみられた (最終投与0時間後：0.010以下~0.020mg (力価)/kg、最終投与24及び48時間後：0.005以下~0.010mg (力価)/kg)。筋肉では最終投与0時間後に0.005mg (力価)/kg 未満で最終投与24時間後には残留はみられなかった。腎臓では、どの時点においても残留はみられなかった。

③豚 (24頭) にナラシンを14日間混餌投与 (0及び45ppm) し、最終投与12及び24時間後の組織中残留についてHPLCにより測定した。その結果、どの時点においても定量限界以上の残留はみられなかった。

④肉用鶏 (6週齢、雌雄各4羽/群) にナラシンを5日間混餌投与 (80ppm) し、最終投与0、6、12及び24時間後の組織中残留についてHPLCにより測定した。結果を表2に示した。

表2 肉用鶏に80ppmを5日間経口投与した時の食用組織中のナラシン濃度

(単位: mg/kg)

| 組織 | 投与後時間 (時間) | | | |
|----|------------|--------|--------|-------|
| | 0 | 6 | 12 | 24 |
| 筋肉 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 肝臓 | 0.0462 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 腎臓 | <0.025 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 脂肪 | 0.0671 | 0.0391 | <0.025 | <0.01 |

定量限界: 0.025ppm

検出限界: 0.01ppm

2. 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、食品安全委員会にて意見を求めたナラ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: 0.5 mg (力価)/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 慢性毒性

(期間) 1年間

安全係数: 100

ADI: 0.005 mg/kg 体重/day

② 微生物学的 ADI について

ナラシンのヒト腸内細菌叢への影響については、ヒト腸内細菌に対するMIC、糞便結合率及びナラシン残留物の微生物学的活性を評価した。

その結果、ナラシンはほとんどの腸内細菌に抗菌活性を示したが、*Escherichia coli*に対しては抗菌活性はみられず、MIC₉₀は128 µg/mL より大きかった。

しかしながら、結腸内のナラシン残留物の大部分 (99%以上) は糞便に速やかに結合しており生物学的には非活性であると考えられる。

また、代謝物の微生物学的活性については、豚及びラットの6種類の水酸化代謝物の *Bacillus subtilis* に対する抗菌活性はナラシンの1/20であり、鶏及び牛の排泄物から単離

された2及び3-水酸化ナラシン代謝物のイオノフォアとしての活性はナラシンの1/200であった。

さらに、サルモネラに感染させた鶏（肉用鶏）にナラシンを8週間混餌投与（100ppm）した結果、投与に起因するサルモネラの糞中排泄及びナラシン耐性大腸菌の糞中の割合に有意な影響はみられなかった。

したがって、ナラシンは正常な腸内細菌叢に影響を及ぼさないと考えられる。また、MIC、糞便結合作用及び*in vivo* 定着障壁試験により、ナラシン残留物はヒト消化管の定着障壁を崩壊させないと考えられた。

以上のことから、ナラシン残留物に関して微生物学的ADIを設定する必要はないと考えた。

③ ADIの設定について

微生物学的ADについては、上述のとおり設定する必要はないと考えられたことから、ナラシンのADIは、毒性学的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。

3. 諸外国の状況

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0.005 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、オーストラリア及びニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

4. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ナラシンAとする。

牛の肝臓における代謝試験の結果、総残留に占める未変化体の割合が5%と低かったが、全ての組織で同様の代謝を示しており、さらに代謝物については微生物学的活性がほとんどないことを踏まえ、国際基準においては、指標残留をナラシンAと設定している。

(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ナラシン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日当たり摂取するナラシンの量の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。

| | TMDI/ADI (%) ^{注)} |
|--------------|----------------------------|
| 国民平均 | 28.9 |
| 幼小児 (1~6 歳) | 66.2 |
| 妊婦 | 27.6 |
| 高齢者 (65 歳以上) | 28.5 |

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。

暴露評価は、食品中に残留するナラシン由来の残留物の全てがナラシンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。総残留に占めるナラシンAの割合は5%とした。

- (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)

ナラシン

| 食品名 | 基準値(案) ppm | 基準値 現行 ppm | 国際 基準 ppm | 米国 ppm | 豪州 ppm | 加国 ppm | NZ ppm |
|--------------|---------------|------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 牛の筋肉 | 0.02 | 0.05 | 0.015 | | 0.05 | | |
| 豚の筋肉 | 0.02 | | 0.015 | | | | |
| 牛の脂肪 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | | | | |
| 豚の脂肪 | 0.05 | | 0.05 | | | | |
| 牛の肝臓 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | | 0.05 | | |
| 豚の肝臓 | 0.05 | | 0.05 | | | | |
| 牛の腎臓 | 0.02 | 0.05 | 0.015 | | | | |
| 豚の腎臓 | 0.02 | | 0.015 | | | | |
| 牛の食用部分*1 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | | 0.05 | | |
| 豚の食用部分*1 | 0.05 | | 0.05 | | | | |
| 鶏の筋肉 | 0.02 | 0.1 | 0.015 | | 0.1 | | |
| その他の家きん*2の筋肉 | 0.02 | 0.1 | | | 0.1 | | |
| 鶏の脂肪 | 0.05 | 0.5 | 0.05 | 0.48 | | 0.5 | |
| その他の家きんの脂肪 | 0.05 | 0.1 | | | | | |
| 鶏の肝臓 | 0.05 | 0.3 | 0.05 | | 0.1 | | 0.5 |
| その他の家きんの肝臓 | 0.05 | 0.3 | | | 0.1 | | 0.5 |
| 鶏の腎臓 | 0.02 | 0.3 | 0.015 | | 0.1 | | 0.5 |
| その他の家きんの腎臓 | 0.02 | 0.3 | | | 0.1 | | 0.5 |
| 鶏の食用部分*1 | 0.05 | 0.3 | 0.05 | | 0.1 | | 0.5 |
| その他の家きんの食用部分 | 0.05 | 0.3 | | | 0.1 | | 0.5 |

平成17年11月29日厚生労働省告示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。

*1：食用部分については、肝臓の値を参照した。

*2：その他の家きんについては、鶏の値を参照した。

(別紙2)

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

| 食品名 | 基準値案 (ppm) | 暴露評価に用いた ナラシン相当量 (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 | 0.02 | 0.4 | 19.7 ^{*2} | 9.3 ^{*2} | 18.9 ^{*2} | 19.7 ^{*2} |
| 牛の脂肪 | 0.05 | 1 | | | | |
| 牛の肝臓 | 0.05 | 1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 牛の腎臓 | 0.02 | 0.4 | 0.2 | 0.1 | 0.3 | 0.2 |
| 牛の食用部分 | 0.05 | 1 | 0.4 | 0.1 | 0.3 | 0.4 |
| 豚の筋肉 | 0.02 | 0.4 | 35.8 ^{*2} | 23.0 ^{*2} | 40.1 ^{*2} | 35.8 ^{*2} |
| 豚の脂肪 | 0.05 | 1 | | | | |
| 豚の肝臓 | 0.05 | 1 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 |
| 豚の腎臓 | 0.02 | 0.4 | 0.0 | 0 ^{*3} | 0.0 | 0.0 |
| 豚の食用部分 | 0.05 | 1 | 0.4 | 0.3 | 0.4 | 0.4 |
| 鶏の筋肉 | 0.02 | 0.4 | 19.8 ^{*2} | 19.4 ^{*2} | 13.2 ^{*2} | 19.8 ^{*2} |
| 鶏の脂肪 | 0.05 | 1 | | | | |
| 鶏の肝臓 | 0.05 | 1 | 0.3 | 0.1 | 2.6 | 0.3 |
| 鶏の腎臓 | 0.02 | 0.4 | 0 ^{*3} | 0 ^{*3} | 0 ^{*3} | 0 ^{*3} |
| 鶏の食用部分 | 0.05 | 1 | 0.2 | 0.1 | 0.4 | 0.2 |
| その他の家きんの筋肉 | 0.02 | 0.4 | 0.1 ^{*4} | 0.0 ^{*4} | 0.1 ^{*4} | 0.1 ^{*4} |
| その他の家きんの脂肪 | 0.05 | 1 | | | | |
| その他の家きんの肝臓 | 0.05 | 1 | | | | |
| その他の家きんの腎臓 | 0.02 | 0.4 | | | | |
| その他の家きんの食用部分 | 0.05 | 1 | | | | |
| 計 | | | 77.1 | 52.3 | 76.6 | 77.1 |
| ADI 比 (%) | | | 28.9 | 66.2 | 27.6 | 28.5 |

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一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: ナラシン相当量とは、食品中に残留するナラシン由来の残留物の全てがナラシンと仮定した場合の量。

基準値 $\times 100/5$ (総残留に占める未変化体の割合)

*2: 筋肉又は脂肪の基準値 \times 筋肉及び脂肪の摂取量。

*3: 摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。

*4: 各部位のうち、基準値が最も高いものを用いた。

(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19年3月6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1月7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2月20日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 平成25年8月19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（国際基準の採用）に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成25年8月26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9月24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 |
| 鱒淵 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）

ナラシン

| 食品名 | 残留基準値 ppm |
|----------------------------|--------------|
| 牛の筋肉 | 0.02 |
| 豚の筋肉 | 0.02 |
| 牛の脂肪 | 0.05 |
| 豚の脂肪 | 0.05 |
| 牛の肝臓 | 0.05 |
| 豚の肝臓 | 0.05 |
| 牛の腎臓 | 0.02 |
| 豚の腎臓 | 0.02 |
| 牛の食用部分 ^{注1)} | 0.05 |
| 豚の食用部分 | 0.05 |
| 鶏の筋肉 | 0.02 |
| 鶏の脂肪 | 0.05 |
| 鶏の肝臓 | 0.05 |
| 鶏の腎臓 | 0.02 |
| 鶏の食用部分 | 0.05 |
| その他の家きん ^{注2)} の筋肉 | 0.02 |
| その他の家きんの脂肪 | 0.05 |
| その他の家きんの肝臓 | 0.05 |
| その他の家きんの腎臓 | 0.02 |
| その他の家きんの食用部分 | 0.05 |

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。

注2) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

※ 今回基準値を設定するナラシンとは、ナラシンAをいう。