

平成 17 年 6 月 2 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 長尾 美奈子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 17 年 3 月 11 日厚生労働省発食安第 0311001 号をもって厚生労働大臣から諮問されたナタマイシンの食品添加物としての指定の可否について、当部会において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。

ナタマイシンの食品添加物の指定に関する添加物部会報告書

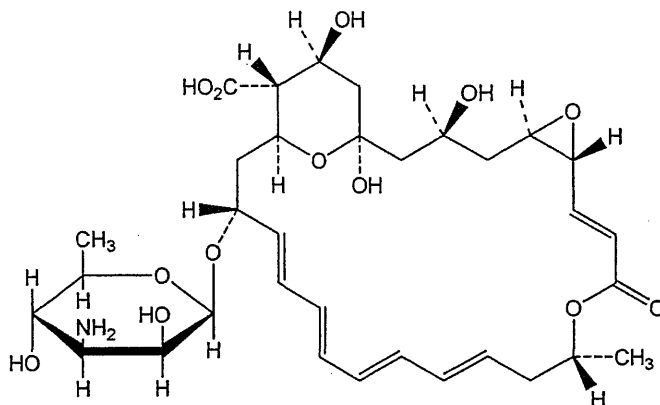
1. 品目名：ナタマイシン

NATAMYCIN

別名：ピマリシン

[CAS 番号：7681-93-8]

2. 構造式、分子式及び分子量



分子式及び分子量 $C_{33}H_{47}NO_{13}$ 665.73

3. 用途

保存料

4. 概要及び諸外国での使用状況

ナタマイシンは、ストレプトマイセス・ナタレンシス (*Streptomyces natalensis*) の培養により生成されるポリエンマクロライド系抗生物質であり、カビの生育を特異的に阻害する。ナタマイシンは、マイコトキシンを産生する有害な真菌 (*Penicillium*属、*Aspergillus*属など) のチーズ表面における生育を防止するために用いられる。

コーデックスにおけるチーズ一般規格においても、チーズ表面への使用が認められている。

現在、ナタマイシンは50カ国以上で、食品添加物としてチーズ等への使用が認められている。欧州連合 (EU) では、ハード、セミハード及びセミソフトのチーズ等の表面処理用として使用が認められている。また、米国でもチーズへの使用が認められている。

ナタマイシンは医薬品としても用いられ、我が国では、平成15年から日本薬局方に収載されている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は1976年の第20回会合でヒトにおける消化管への影響に基づき、ナタマイシンのADIを0~0.3 mg/kg体重/日と設定し、2001年の第57回会合において、ADIに変更のないことが確認されている。

【参考】コーデックス、米国、EUにおける使用基準

(コーデックス)

・表面/リンド (表皮) 処理にのみ (非熟成チーズ及びカビ熟成チーズを含む熟成チーズ) :
表面 2mg/100cm²。深度 5mm 以下に残存しないこと。

$$\frac{2\text{mg}}{\text{チーズ表面積の重量}} = \frac{2\text{mg}}{100(\text{cm}^2) * 0.5(\text{cm}) * 1(\text{g}/\text{cm}^3)} = 50(\text{g}) = 40\text{mg}/\text{kg}$$

(注：ナタマイシンの食品への使用量をチーズの比重を1と仮定して重量に換算した場合)

・スライス、カット、シュレッド（ハードタイプのナチュラルチーズを短冊形に切断し、混合したもの）、粉碎チーズのみ（表面処理）：混練及び延伸工程中、表面に 20mg/kg。

（米国）

チーズのみに使用する。残存量は最終製品で 20mg/kg 以下。

（EU）

ハード、セミハード及びセミソフトのチーズ並びに乾燥・塩漬けソーセージに使用する。残存量は 1mg/100cm² 表面で、5mm の深さで存在しないこと。

$$\frac{1\text{mg}}{\text{チーズ表面積の重量} = 100(\text{cm}^2) * 0.5(\text{cm}) * 1(\text{g}/\text{cm}^3) = 50(\text{g})} = 20\text{mg}/\text{kg}$$

（注：ナタマイシンの食品への使用量をチーズの比重を 1 と仮定して重量に換算した場合）

（注）EU において対象となるチーズの範囲の基準として使用されているチーズの細分類のうち、「セミソフトチーズ」については、1999 年にコーデックスの基準の改正により、「セミハードチーズ」に統合されている。

5. 食品添加物としての有効性

（1）有効性の試験

カビ等に対するナタマイシンの最小阻止濃度（MIC）が測定されている。

報告書によると、0, 10, 20, 30, 40 及び 50 µg/ml の濃度に調製したナタマイシン懸濁液中に直径 8mm のディスクを浸漬し、菌株の懸濁液 1ml を加えた寒天培地の上にディスクを固着させ、21℃～22℃で培養し、48 時間後の阻止円形成の有無を調べたものである。

その結果は別紙 1 のとおり。

保存料として使用されるソルビン酸と比較して、低濃度で抗菌活性を有することが明らかとなった。

（2）ナタマイシンとソルビン酸の残存性・浸透性の比較及び安定性

チーズに用いたナタマイシン及びソルビン酸の各貯蔵期間における残存性、浸透性及びカビ等に対する効果について皮膜塗布法及び浸漬法を用いて経時的に比較検討した結果が報告されている。

報告書によると、試料チーズ（450g/個、直径 10cm、厚さ 5cm の扁平型）を用いて、貯蔵期間は 0, 1, 2, 4, 8 及び 13 週間の 6 期間、貯蔵条件は 11℃、相対湿度 90±5% の条件下でソルビン酸（皮膜塗布法濃度：0.4 及び 4% 浸漬法濃度：20%）とナタマイシン（皮膜塗布法濃度：0.0125 及び 0.05% 浸漬法濃度：0.2%）の残存性、浸透性等を比較検討した。

その結果は別紙 2 のとおり。

ナタマイシンは、浸透性が小さく、チーズ表面に残存し、内部には浸透しないことが報告されている。また、表面から 5mm の間に残存し、5～10mm の層及び中心部では検出されなかった。

ソルビン酸は、塗布後、時間経過に伴って内部に浸透することが報告されている。

6. 食品安全委員会における評価結果について

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、平成 15 年 10 月 20 日厚生労働省発食安第 1020001 号により食品安全委員会あて意見を求めたナタマイシンに係る食品健康影響評価については、平成 17 年 1 月 26 日の添加物専門調査会の議論により、以下の評価結果が提案されている。

評価結果

ナタマイシンの ADI を 0.3mg/kg 体重/日と設定する。

なお、食品健康影響評価の結果の通知に別添されている審議結果によると、「ナタマイシンの NOAEL は、ヒトにおける観察結果に基づき、消化管への影響を根拠に 200 mg/ヒト/日（体重 60 kg として 3 mg/kg 体重/日）と考えられることから、本物質の ADI は、安全係数を 10 として 0.3 mg/kg 体重/日と評価した。」とされている。

なお、耐性菌の問題について上記の食品安全委員会の審議結果では、次のように取りまとめている。

「ナタマイシンは、ポリエンマクロライド系の抗真菌薬であり、我が国で角膜真菌症の治療を目的に外用で用いられている。ポリエンマクロライド系は、細胞膜のステロール（特にエルゴステロール）との間の相互作用により、細胞膜に歪みを生じさせ膜機能を傷害することにより、かび及び酵母といった真菌の生育を特異的に阻害すると考えられ、細胞膜にステロールを含有しない細菌は生育阻害を受けない。

耐性菌の選択に関する専門家の意見のポイントは以下のとおりである。

- ・一般的にどのような抗菌性物質も、自然界で変異によって生じる耐性菌を選択する可能性はある。
- ・しかしながら、ナタマイシンの使用により耐性菌の出現及びその他のポリエン系との交差耐性が、医療上問題になったとの報告はない。
- ・また、本物質は、一般細菌やウィルスに作用点を持たないため、これらの微生物で耐性菌が出現することにより医療上の問題に発展していく可能性は、ほとんどないと考えられる。
- ・仮に添加物としての使用により、耐性菌が選択されるとしても、海外における長期の使用経験の中で、ヒトの健康に重大な影響を及ぼしたとする報告は現時点では得られていない。

以上、現時点における微生物学的な評価や海外における使用経験等の知見から判断して、ナタマイシンの医薬品（抗真菌薬）として使用範囲は限られているが、その重要性を考慮し、無制限に広く食品に使用される添加物としては受け入れられないが、抗真菌作用を目的として特定食品の最終製品の表面処理にのみ限定し、適切に使用される場合にあっては、耐性菌出現による医療上の問題を生じる可能性は極めて少ないと考えられる。

なお、新たな知見が得られた場合には、必要に応じて再評価を検討する必要があると考える。」

7. 一日摂取量の推計等

上記の食品安全委員会の審議結果によると次のとおりである。

平成13年度の我が国における1人1年当たりのチーズの摂取量 1.9 kg（食料需給表による）から、チーズに最大 20 mg/kg使用すると、1日体重kg当たりのナタマイシン摂取量は0.002 mg となる（体重：50 kg）。

8. 添加物としての指定について

(1) 使用基準

要請者は、「ナタマイシンはハードチーズ、セミハードチーズ以外の食品に使用してはならない。使用量はナタマイシンとして当該チーズの表面積 100 平方 cm 当たり 1mg 以下でなければならない。また、使用したナタマイシンは当該チーズの深さ 5mm の部位で存在してはならない。」との使用基準（案）を提案している。

EUにおけるナタマイシンの使用基準では、要請のあったハードチーズ、セミハードチーズのほか、乾燥・塩漬ソーセージへの使用が認められ、いずれもその残存量は1mg/100cm²表面で、5mmの深さで存在しないこととされている。EUにおけるナタマイシンの食品への残存量を重量に換算すると、チーズの比重を1と仮定した場合、20mg/kgとなる。

$$\frac{1\text{mg}}{\text{チーズ表面積の重量} = 100(\text{cm}^2) * 0.5(\text{cm}) * 1(\text{g}/\text{cm}^3) = 50(\text{g})} = 20\text{mg}/\text{kg}$$

一方、米国における基準については、対象となるチーズの範囲に特段の規定はなく、その使用量は最終食品で20mg/kg以下とされている。

食品安全委員会の審議結果において、「無制限に広く食品に使用される添加物としては受け入れられないが、抗真菌作用を目的として特定食品の最終製品の表面処理にのみ限定し、適切に使用される場合にあっては、耐性菌出現による医療上の問題を生じる可能性は極めて少ないと考えられる」と評価していること、また、国際的に汎用されている食品添加物として検討を進めている品目であることから、ナタマイシンの使用の対象となるチーズは、米国及びEUのいずれにおいてもナタマイシンの使用が認められているチーズの範囲とする。具体的には、ナチュラルチーズのうち、コーデックスのチーズの分類でいうハード及びセミハードに限ることとする。

残存量の基準については、米国及びEUを参考にするとともに監視指導の観点も考慮し、20mg/kg以下とする。これに加え、ナタマイシンをチーズの表面に使用した場合、表面から5mmを超える深さの部位からはナタマイシンが検出されないとの試験結果を踏まえ、使用方法をチーズの表面に使用するという規定とする。

当部会の使用基準（案）を整理すると以下のとおり。

「ナタマイシンは、ナチュラルチーズ（ハード又はセミハードに限る。）の表面に使用する場合以外は使用してはならない。ナタマイシンは食品の1kgにつき0.020g以上残存しないように使用しなければならない。」

（2）成分規格

成分規格を別紙3のとおり設定することが適当である。設定根拠は別紙4のとおり。

なお、チーズ中のナタマイシンの分析に当たっては、パラフィン等の表皮であって、明らかに不可食の部分を除き、試料を調製することとする。

（3）食品一般の成分規格の改正

食品一般の成分規格において、「食品は、抗生物質を含有してはならない。」とした上で、農薬、動物用医薬品または飼料添加物であって残留基準が定められているものについては、その例外としている。

ナタマイシンの指定にあたり、本規定を改正し、食品衛生法第10条の規定により、食品添加物として指定されたものについても上記規定の例外として位置づけることとする。

（4）表示

ナタマイシンを使用したチーズには、用途名である「保存料」を併記した上、「ナタマイ

シン」と表示することが義務づけられる。なお、このチーズを原材料としたプロセスチーズであって、キャリーオーバーに該当する場合には、その表示の義務は免除される。

(5) 見直し

ナタマイシンについては、国内外の新たな知見の収集、1日摂取量調査等に努めるとともに、必要に応じて、その指定、使用基準等について見直しを行うこととする。

【参考】

コーデックスのチーズの一般規格の硬度に基づく分類

- ①エキストラ・ハード
(MFFB 51%以下)
- ②ハード
(MFFB 49~56%以下)
- ③セミハード
(MFFB 54~69%以下)
- ④ソフト
(MFFB 67%以上)

$$\text{MFFB (percentage Moisture on a Fat-Free-Basis)} = \frac{\text{チーズ中の水分含量 (g)}}{\text{チーズの全重量 (g)} - \text{チーズの脂肪重量 (g)}} \times 100$$

MFFBとは、脂肪以外のチーズ重量中の水分含量(%)をいう。

(別紙1)

ナタマイシンの汚染カビ等への効果 (ソルビン酸対比)

	最小阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	ナタマイシン	ソルビン酸
<i>Aspergillus flavus</i> Madagascar	5	200-1,300
<i>Aspergillus flavus</i> Museum	50	200-1,300
<i>Aspergillus flavus</i> enthomophage	10	200-1,300
<i>Aspergillus oryzae</i>	10	10-500
<i>Aspergillus parasiticus</i>	50	—
<i>Aspergillus versicolor</i>	5	500-1,000
<i>Botrytis cinerea</i>	1-25	120-500
<i>Candida parapsilosis</i>	5	100-600
<i>Candida tropicalis</i>	3-12	60-2,000
<i>Candida utilis</i> 0396	5	300-500
<i>Cladosporium cucumerinum</i>	0.9	—
<i>Cladosporium herbarum</i>	2.5	80-3,000
<i>Fusarium oxysporum</i>	25	700
<i>Hansenula anomala</i> 0122	5	200-1,000
<i>Mucor recemosus</i> "5403	2.5	100-1,000
<i>Penicillium chrysogenum</i>	0.6-1.3	250-2,000
<i>Penicillium digitatum</i>	5	200-500
<i>Penicillium expansum</i>	5	100-7,000
<i>Penicillium islandicum</i>	1.1	—
<i>Penicillium roqueforti</i> , var. <i>punctatum</i> 6018	10	250-1,200
<i>Pichia membranaefaciens</i> 0128	2.5	250-1,000
<i>Rhizopus javanicus</i> 5441	10	200
<i>Rhodotorula gracilis</i>	5	—
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> sp	1-5	24-1,200
<i>Saccharomyces rouxii</i> 0562	5	250-1,000

ゴーダチーズ中のナタマイシン・ソルビン酸含有濃度の経時変化

(μg/g)

処理方法	測定部位	実験場所	貯蔵期間(週)						
			0	1	2	4	8	13	
浸漬法	ソルビン酸 20%溶液	表面	A社	4411	3753	2600	2863	2157	1800
			B社		3110	2733	2761	2164	1595
	中心	A社	ND	ND	ND	47	257	568	
		B社		ND	3	50	221	498	
	ナタマイシン 0.2%溶液	表面	A社	19.3	30.7	5.7	7.0	14.8	7.4
			B社		11.8	4.0	9.7	7.9	6.2
中心	A社	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
	B社		ND	ND	ND	ND	ND		
皮膜 塗布法	ソルビン酸 4%溶液	表面	A社	728	775	734	714	363	120
			B社		746	744	750	568	501
	中心	A社	ND	ND	3	12	84	136	
		B社		ND	5	17	81	114	
	ソルビン酸 0.4%溶液	表面	A社	235	196	140	97	32	20
			B社		201	178	148	123	93
	中心	A社	ND	ND	1	3	14	34	
		B社		ND	2	3	16	24	
	ナタマイシン 0.05%溶液	表面	A社	1.9	2.2	2.1	1.8	5.1	6.5
			B社		3.7	2.3	3.2	4.6	5.6
	中心	A社	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
		B社		ND	ND	ND	ND	ND	
ナタマイシン 0.0125%溶液	表面	A社	0.9	1.0	0.4	0.7	1.0	0.7	
		B社		1.2	0.4	ND	ND	ND	
中心	A社	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
	B社		ND	ND	ND	ND	ND		

NDは検出限界(ナタマイシン 0.2, ソルビン酸 1.0)以下を示す。

ゴーダチーズの貯蔵期間中におけるカビの発生に対するナタマイシンとソルビン酸の抑制効果

処理方法	実験場所	貯蔵期間(週)						
		1	2	3	4	8	13	
浸漬法	ソルビン酸 20%溶液	A社	0	0	0	0	0	0
		B社	0	0	0	0	0	0
	ナタマイシン 0.2%溶液	A社	0	1	3	3	3	3
		B社	0	0	1	1	3	3
	陰性対照	A社	0	4	4	4	4	4
		B社	0	1	4	4	4	4
皮膜 塗布法	ソルビン酸 4%溶液	A社	0	0	0	1	3	3
		B社	0	0	0	1	2	2
	ソルビン酸 0.4%溶液	A社	0	2	2	3	4	4
		B社	0	0	0	1	4	4
	ナタマイシン 0.05%溶液	A社	0	0	0	1	2	2
		B社	0	0	0	0	1	1
	ナタマイシン 0.0125%溶液	A社	0	1	1	2	3	3
		B社	0	0	0	1	2	3
	陰性対照	A社	0	3	3	4	4	4
		B社	0	1	4	4	4	4

数値はカビの生育の度合いを示す。(4:非常に高程度 3:高程度 2:中程度 1:低程度 0:不検出)