

チーズに対するナタマイシンとソルビン酸の浸透性

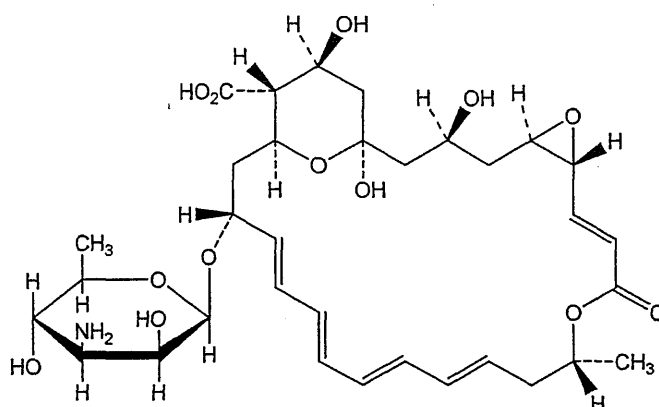
ソルビン酸 ○—○ 表面 (0-5 mm)
 ●—● 5-10 mm
 △—△ 中心部
 ナタマイシン ◆—◆ 表面 (0-5 mm)
 ◇—◇ 5-10 mm
 ▲—▲ 中心部

(別紙3)

ナタマイシン

Natamycin

ピマリシン



$C_{33}H_{47}NO_{13}$

分子量 665.73

(1*R**, 3*S**, 5*R**, 7*R**, 8*E*, 12*R**, 14*E*, 16*E*, 18*E*, 20*E*, 22*R**, 24*S**, 25*R**, 26*S**)-22-(3-Amino-3,6-dideoxy-β-D-mannopyranosyloxy)-1,3,26-trihydroxy-12-methyl-10-oxo-6,11,28-trioxatricyclo[22.3.1.0^{5,7}]octacosane-8,14,16,18,20-pentaene-25-carboxylic acid
[7681-93-8]

含 量 本品を無水物換算したものは、ナタマイシン ($C_{33}H_{47}NO_{13}$) 95.0%以上を含む。

性 状 本品は白～黄白色の結晶性の粉末である。

確認試験 (1) 本品 1 mg に塩酸 1 ml を加えて振り混ぜるとき、液は青紫色を呈する。

(2) 本品 5 mg を酢酸のメタノール溶液 (1→1000) に溶かし、1000 ml とする。この液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 290, 303, 318 nm 付近に極大吸収を示す。

(3) 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +243 \sim +295^\circ$ (1g, 酢酸, 100 ml, 無水物換算)

(2) 液性 pH 5.0~7.5 (1%懸濁液)

(3) 鉛 Pb として $2 \mu\text{g/g}$ 以下 (5.0 g, 第1法)

水 分 6.0~9.0% (0.03g, 電量滴定)

強熱残分 0.5%以下

定 量 法

本品及びナタマイシン標準品 (あらかじめ本品と同様の方法で水分を測定しておく。) のそれぞれ約20mgを精密に量り、それぞれに5 mlのテトラヒドロフランを加え、10

分間超音波を照射し、メタノール60mlを加えて溶かし、さらに水25 mlを加えて室温まで放冷する。それぞれに水を加えて正確に100 mlとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液をそれぞれ20 µlずつ量り、次の操作条件で速やかに液体クロマトグラフィーを行い、試料溶液、標準溶液のナタマイシンのピーク面積 A_T 及び A_S を求める。さらに無水物換算を行い、次式によりナタマイシンの含量を求める。ただし、この操作は直射日光を避け、遮光した容器を用いて行う。

ナタマイシン ($C_{33}H_{47}NO_{13}$) の含量 =

$$\frac{\text{ナタマイシン標準品の採取量 (mg)}}{\text{試料の採取量 (mg)}} \times \frac{A_T}{A_S} \times 100 \quad (\%)$$

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 303 nm)

カラム 内径 4.6 mm, 長さ 25 cm のステンレス管

カラム充てん剤 5~10 µm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

カラム温度 室温

移動相 3.0 g の酢酸アンモニウム及び 1.0 g の塩化アンモニウムを 760 ml の水に溶かし、5.0 ml のテトラヒドロフラン及び 240 ml のアセトニトリルを加える。

流量 2 ml/分

保存基準 遮光した容器に入れ、冷所に保存する。

試薬・試液等

ナタマイシン標準品

ナタマイシンの規格設定の根拠

基本的な考え方

JECFA、FCC、EUの規格を参考とした。また、本品は、医薬品（抗生物質）「ピマリシン」として日本薬局方（JP）及びアメリカ薬局方（USP）にも収載されている。

含量

JECFA、EUいずれも無水物換算を行って95.0%以上と規定されていること、FCCでも97.0～102.0%と規定していることから、本規格では、「本品を無水物換算したものは、ナタマイシン（ $C_{33}H_{47}NO_{13}$ ）95.0%以上を含む。」とした。なお、JECFA、FCC、EUともにHPLC法を採用していることから、本規格についてもHPLC法を採用することとした。

性状

JECFA、EUでは、白～乳白色と規定されているが、JPでは白色～黄白色と、FCCでは灰色がかった白色からクリーム色と規定されていることから、本規格では「本品は、白～黄白色の結晶性の粉末である。」とした。

確認試験

JECFA、EUと同様に酸による呈色反応、紫外吸収スペクトル及び赤外吸収スペクトルを採用することとした。なお、紫外吸収スペクトルについてはFCC、JPにおいても採用されている。また、酸による呈色反応については、色調の判別が簡便なため、JPの試験法を採用した。

純度試験

- (1) 比旋光度 JECFA、EUでは、「+250～+295°」と規定されているが、JPでは「+243～+259°」と規定されていることから、本規格では「+243～+295°」を採用した。なお、FCCでは「+276～+280」であり、JECFA、EU、FCCともに水分補正を行っている。
- (2) 液性 JECFA、FCC、EU、USPと同様に「pH 5.5～7.5」を採用した。
- (3) 鉛 JECFA、FCCと同様に「鉛2 $\mu\text{g/g}$ 以下」を採用した。なお、EUでは重金属として10 $\mu\text{g/kg}$ 以下、ヒ素3mg/kg以下、鉛5mg/kg以下、その他水銀1mg/kg以下と規定されている。JPは重金属30ppm（30mg/kg）以下である。

水分 FCCと同様に6.0～9.0%を採用した。なお、JECFA、EUでは乾燥減量（60℃、減圧、五酸化リン、恒量）で8.0%以下と規定されている。

強熱残分 JECFA、EUと同様に「0.5%以下」を採用した。

(参考)

これまでの経緯

平成 15 年 10 月 20 日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品添加物指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成 15 年 10 月 23 日	第 16 回食品安全委員会 (依頼事項説明)
平成 16 年 1 月 13 日	第 4 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 16 年 11 月 16 日	第 14 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 17 年 1 月 26 日	第 17 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 17 年 3 月 11 日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成 17 年 2 月 24 日	第 83 回食品安全委員会 (報告)
～平成 17 年 3 月 23 日	食品安全委員会において国民からの意見聴取開始
平成 17 年 3 月 24 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

	石田 裕美	女子栄養大学助教授
	小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
	工藤 一郎	昭和大学薬学部教授
	棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○	長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
	中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
	西島 基弘	実践女子大学生生活科学部食品衛生学研究室教授
	堀江 正一	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
	米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
	山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
	山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
	吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
	四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長

(○：部会長)

ナタマイシンの食品添加物としての指定の可否に対して寄せられたコメントについて

- | | |
|-------------|-----------------------|
| 1. 募集期間 | 平成17年6月13日～平成17年7月13日 |
| 2. 提出方法 | インターネット、ファックス、郵送 |
| 3. 提出された意見数 | 1通 |

(意見)

1) 抗生物質を食品添加物として指定するにあたって、考え方を示してください。
食品添加物としてナタマイシンが指定されると、抗生物質が食品添加物として認可される、わが国最初のケースとなる。したがって、こうした新たな規制変更に際しては、個別の品目を評価する前に、その基本的な考え方や安全性評価指針、管理の手法について消費者に示すべきであると考えます。

(ご意見に対する回答)

ご指摘のとおり、食品衛生法では、食品一般の成分規格として、「食品は、抗生物質を含有してはならない。」との規格が設定されています。

この規制は、規格の制定当時(昭和31年)に食品の保存、鮮度保持等の目的で食品に抗生物質が添加使用された事例に対して、細菌の耐性獲得、モニリア症(カンジダ症)の発現等考慮すべき問題を含んでいるとした上で、抗生物質の使用方法、防腐的効果等についても今後の研究に待たなければならないので、抗生物質を食品に使用するには極めて慎重を期する必要があると考え、抗生物質を食品に添加使用することが全面的に禁止されたものです。

今回、ナタマイシンを食品添加物として指定するにあたっては、食品安全委員会における食品健康影響評価として、食品安全委員会専門調査会において、微生物の専門家から御意見を伺い、耐性菌出現による医療上の問題についても検討が行われるなど十分な審議が行なわれたものと考えます。今後、新たな抗生物質を食品添加物として使用を認める場合にあっては、同様に極めて慎重に対応する必要があると考えております。

管理の手法については、現時点では、国内においてナタマイシンを添加物として使用する可能性が少ないと考えられることから、耐性菌に係る情報の収集は困難と考えますが、ナタマイシンが既に欧米で使用が認められているなど国際的に汎用されていることから、欧米における耐性菌に係る情報の収集に努めて参ります。

さらに、今後、マーケットバスケット法による食品添加物「ナタマイシン」の摂取量調査を実施することにより使用実態の把握に努めて参ります。

(意見)

2) 指定に際しては、耐性菌出現の確認のためのモニタリング等について具体的な手法を策定し、実施すべきであると考えます。

食品安全委員会による食品健康影響評価においては、耐性菌に関して「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。」と言及している。

これを受けたリスクマネジメントとしては、「新たな知見」を見過ごすことの無いよう、耐性菌出現の確認のためのモニタリング等、具体的な手法を現時点から策定し実施すべきであると考えます。

(ご意見に対する回答)

1) の回答のとおり、管理の手法については、現時点では、国内においてナタマイシンを添加物として使用する可能性が少ないと考えられることから、耐性菌に係る情報の収集は困難と考えますが、ナタマイシンが既に欧米で使用が認められているなど国際的に汎用されていることから、欧米における耐性菌に係る情報の収集を行うこととしています。

さらにマーケットバスケット法による食品添加物「ナタマイシン」の摂取量調査を実施することにより使用実態の把握に努めて参ります。

(意見)

3) 使用基準案として「ナタマイシンは、ハードチーズ、セミハードチーズ、の表面に使用することに限る。ナタマイシンの使用量は、その1kgにつき、0.020g以下でなければならない。」とありますが、使用対象食品を厳密に限定することと合わせて最終的な残存量をもって管理すべきであると考えます。

(ご意見に対する回答)

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（以下、添加物部会という。）において検討された使用基準案「ナタマイシンは、ハードチーズ、セミハードチーズ、の表面に使用することに限る。ナタマイシンの使用量は、その1kgにつき、0.020g以下でなければならない。」は、添加物部会における審議を受け、「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。」とし、最終的な残存量での基準に変更いたしました。

また、使用対象食品「ナチュラルチーズ（ハード又はセミハードに限る。）」については、コーデックスのチーズの一般規格の硬度に基づく分類に従っております。具体的な対象範囲については、今後、省令等改正時の通知にて示すこととしています。

(意見)

4) ナタマイシンが指定されることの消費者にとってのメリットや、消費者の選択との関係（表示のこと）について情報提供してください。

- ① 「これまで輸入ができなかったが、ナタマイシンの新規指定により初めて輸入可能となるチーズはどの位（どの国の、どのようなタイプのものが）あるのか」
- ② 「ナタマイシンが使用されたナチュラルチーズをプロセスチーズの原料として輸入することができるようになった場合、どのようなメリットがあるか」

③「日本国内でチーズを製造する場合にはナタマイシンはどの程度有用性があるのか」といった具体的な情報が不十分である。

また、「消費者の選択」という点に関して、

④表示がどのようなルールにもとづいて行われるのか。具体的には、どのような場合に表示されるのか。また、使用されたとしても最終製品に残存せず、キャリーオーバー扱いとなるのはどのような場合か。

(ご意見に対する回答)

ナタマイシンの効果はソルビン酸と異なり、マイコトキシンを産生する有害な真菌(Penicillium属、Aspergillus属など)の特定のカビ等に対する選択性があり、チーズの熟成上重要な酵母、乳酸菌等に対して悪影響を示さないことから、ナタマイシンは、ハード及びセミハードのうち、通常6ヶ月以上熟成される長期熟成のチーズに使用されま
す。具体的には、オランダのゴータ及びエダム、フランスのサンポーラン及びラクレット、スペインのマンチェゴ及びマホン、イタリアのプロヴォローネ、ノルウェイのヤールスバーク、アメリカのチェダー等のチーズがあります。日本輸入チーズ普及協会の報告によると、国産ナチュラルチーズの生産量33,445t、輸入ナチュラルチーズの生産量208,317t(平成16年度農林水産省牛乳乳製品課調べ)に対し、ナタマイシンを使用したチーズの初年度の輸入量は、年間20t以内であると推定されると報告されています。

一般的な長期熟成品は、製造コストがかかるため、通常品に比べ1.3~1.5倍程度の価格で取引されていることから、ナタマイシンが使用されている長期熟成のチーズはプロセスチーズの原料として使用されるよりも、主に直接消費されるものと考えられます。

国内でチーズを製造する場合も、諸外国と同様に長期熟成のチーズへ使用されると推定されます。

添加物の表示については、食品衛生法第19条に基づき、平成3年7月1日より原則として食品に使用した添加物は、すべて表示することが義務づけられており、これらの表示基準に合致しないものの販売等は禁止されております。原料より最終食品まで持ち越された添加物で、キャリーオーバーと見なされるためには次の条件を全て満たす必要があります。①原材料に対して使用が認められている添加物であること。②使用基準で添加量等が定められている添加物では、原材料にその限度内で含まれていること。③最終食品には、その添加物が原材料より持ち越された量より多くは含まないこと。④最終食品に持ち越されたその添加物の量が、最終食品で効果を発揮するに必要な量より有意に少ないこと。