

(1) 飼養試験 (鶏) .....	14
(2) 飼養試験 (豚) .....	15
8. その他の知見 .....	16
(1) 皮膚等に対する刺激性について .....	16
(2) 皮膚感作性について .....	17
9. 微生物学的影響に関する試験 .....	17
(1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) .....	17
III. 食品健康影響評価 .....	18
1. 毒性学的 ADI について .....	18
2. 微生物学的 ADI について .....	18
3. ADI の設定について .....	19
4. 食品健康影響評価について .....	19
・ 別紙 1 .....	20
・ 参照 .....	21

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)  
2008年 9月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発第 0912008 号)  
2008年 9月 16日 関係書類の接受  
2008年 9月 25日 第 255 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2008年 11月 14日 第 28 回肥料・飼料等専門調査会  
2009年 2月 19日 第 274 回食品安全委員会 (報告)  
2009年 2月 19日 より 2009年 3月 20日 国民からの御意見・情報の募集  
2009年 6月 23日 肥料・飼料等専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告  
2009年 6月 25日 第 291 回食品安全委員会(報告)  
(同日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

見上 彪 (委員長)  
小泉 直子(委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
本間 清一

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

唐木 英明 (座長)  
酒井 健夫、 (座長代理)  
秋葉 征夫 西澤 直子  
池 康嘉 深見 元弘  
小野 信一 細川 正清  
下位 香代子 三浦 克洋  
高木 篤也 元井 葭子  
津田 修治 米山 忠克  
戸塚 恭一

## 要 約

ポリペプチド系抗生物質である飼料添加物ノシヘプタイド (CAS No. 56377-79-8) について、評価要請資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、吸収・分布・代謝・排泄試験 (ラット、鶏及び豚)、急性毒性試験 (マウス、ラット及び鶏)、亜急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)、発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、飼養試験、皮膚感作性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、ノシヘプタイドは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、追加の安全係数を加えることによってADIを設定することが可能であると判断された。

各毒性試験において得られた無毒性量の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の23.1 mg/kg 体重/日であった。毒性学的ADIについては、無毒性量23.1 mg/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) を適用することが適切と考えられ、0.023 mg/kg 体重/日と設定された。

一方、微生物学的ADIについては、現時点において国際的コンセンサスが得られているVICH算出式に基づいて0.18 µg/kg 体重/日と設定された。この微生物学的ADIは、毒性学的ADIよりも十分小さく、毒性学的安全性を担保していると考えられる。

以上より、ノシヘプタイドの食品健康影響評価については、ADIとして0.18 µg/kg 体重/日を設定した。

# I. 評価対象飼料添加物の概要

## 1. 用途

抗菌剤

## 2. 有効成分の一般名等

和名：ノシヘプタイド

英名：Nosiheptide

## 3. 化学名

CAS (56377-79-8)

英名：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]benzoxatetraithiazacyclohexatriacontin-2-yl]-4-thiazole-carboxamide

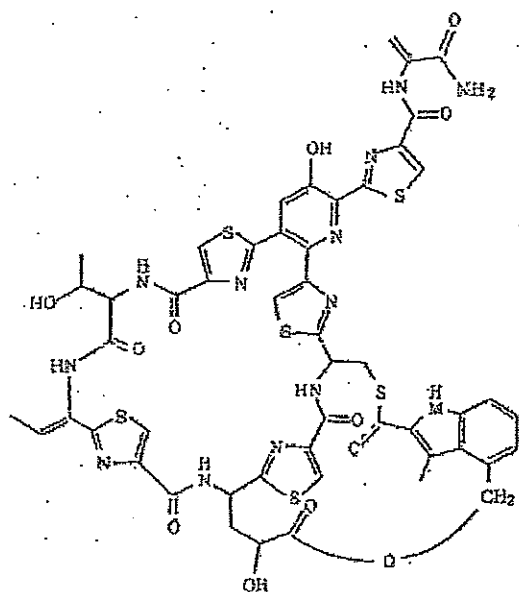
## 4. 分子式

$C_{51}H_{43}O_{12}N_{13}S_6$

## 5. 分子量

1222.37

## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯及び使用状況等

ノシヘプタイドは放線菌 *Streptomyces actuosus* が産生する抗生物質で、1961年にフランスのローヌ・プーラン社がアルゼンチンのコリエンテス地方で採取した土壌より単離したものである。ノシヘプタイドは、1個のL-スレオニン、1個のヒドロキシピリジン、5個のチアゾール環及び1個のインドール環を有するポリペプチド系抗生物質で、各種細菌、特にグラム陽性細菌に対する優れた抗菌活性を持つほか、動物体内への吸収・移行が少ないという特徴を持っている。

日本では、ノシヘプタイドは昭和62年に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）に基づき飼料添加物として指定されており、飼料に連続的に添加することにより、飼料効率が改善される等の効果が認められている。飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和51年農林省令第35号）において、ノシヘプタイドは、鶏（ブロイラーを除く。）用（幼すう用<sup>1</sup>、中すう用<sup>2</sup>）飼料及びブロイラー用（前期用<sup>3</sup>、後期用<sup>4</sup>）飼料に2.5～10g（力価）/t、豚用（ほ乳期用<sup>5</sup>、子豚期用<sup>6</sup>）飼料に2.5～20g（力価）/tを添加して使用することと定められているが、産卵中の鶏並びに食用を目的としてと殺する前7日間の豚及び鶏に使用してはならないとされている。また、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認はされていない。

外国においても、ノシヘプタイドは飼料添加物として使用されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>7</sup>が設定されている。

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、飼料添加物ノシヘプタイドの指定時の試験成績等の抄録（抜粋）をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。（参照2）

### 1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

#### (1) 投与試験（ラット）

ラット（雌雄）を用いた<sup>14</sup>C標識精製級ノシヘプタイド（力価不明）の単回経口投与（1.8、8.4 mg/kg 体重）試験が実施された。

投与後7日間における糞、尿及び呼気中の放射能を測定した結果、大部分（78.8～97.4%）の放射能は糞中に排泄され、尿中への排泄はごく少量（0.5～1.3%）であった。投与7日後、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、筋肉（背、脚）、脂肪、腸管、毛、皮膚及びと体の放射能を測定した。全体の回収率は79.31～98.11%であった。各組織のノシヘプタイド残留は、8.4 mg/kg 体重投与群の雄ラットの

1 ふ化後おおむね4週間以内の鶏用飼料

2 ふ化後おおむね4週間を超え10週間以内の鶏用飼料

3 ふ化後おおむね3週間以内のブロイラー用飼料

4 ふ化後おおむね3週間を超え食用としてと殺する前7日までのブロイラー用飼料

5 体重がおおむね30kg以内の豚用飼料

6 体重がおおむね30kgを超え70kg以内の豚（種豚育成中のものを除く。）用飼料

7 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

腎臓中に 0.1 ppm 検出された以外、どの組織からも有意な放射能は検出されなかった。

## (2) 投与試験 (鶏)

鶏 (4羽) を用いた  $^{14}\text{C}$  標識精製級ノシヘプタイド (823 mg (力価) /g) の 6 日間連続経口投与 (0.127 mg (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。

## (3) 投与試験 (豚)

豚 (雄 2 頭、体重約 12 kg) を用い、精製級ノシヘプタイド (823mg (力価) /g) 添加飼料を 9 日間給与後、 $^{14}\text{C}$  標識精製級ノシヘプタイドの経口投与 (約 0.7 mg (力価) /kg 体重) 試験が実施され、投与 24 時間後における放射能を測定した。

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  $^{14}\text{C}$  が組織中にみられたが、測定不可能であり、全組織中の  $^{14}\text{C}$  の残留は 0.1 ppm 以下であった。

## (4) 残留試験 (鶏)

鶏を用いた精製級ノシヘプタイド投与による残留試験が実施された (表 1)。

表 1 鶏を用いた残留試験の概要

添加期間・種類	飼料添加量 (mg (力価) /kg 飼料)	試料採取部位	試験成績概要
10 日間 採卵鶏中雛 (60 日齢)	0、約 12,000	筋胃、肝臓、 腎臓、心臓、 血液、脂肪、 胸筋、胆汁、 脾臓、皮膚、 腸管、腸内 内容物	最終投与直後、血液を除く全ての試料で検出され、特に濃度が高かったのは、筋胃の 6.4 ppm、腸管の 18.25 ppm、腸内容物の 2,800 ppm であった。最終投与 1 日後に検出されたのは筋胃、胆汁、皮膚、腸管、腸内容物で、最終投与 3 及び 5 日後に検出されたのは筋胃 (0.15 及び 0.05 ppm)、皮膚 (0.25 及び <0.025 ppm)、腸内容物 (0.38 及び 0.06

			ppm) であった。
7週間 ブロイラー (1週齢)	0、2.5 (2.3~2.6)、 20 (18.0~17.6)、 125(113.0~127.5)、 250(220.0~240.0) ※ () 内は実測値	胸筋、肝臓、 腎臓、心臓、 脂肪、血液、 筋胃	250 mg (力価) /kg 飼料添加群 において、中間と殺時 (4週齢) の筋胃に 0.068ppm、最終投与 直後の脂肪に 0.029 ppm が検出 された以外、全て検出限界 (0.025 ppm) 未満であった。
7週間 ブロイラー	0、100、200	肝臓、腎臓、 筋肉、脂肪 付皮膚	最終投与直後の 200 mg (力価) /kg 飼料添加群において、肝臓 に 0.044 ppm、皮膚に 0.06 ppm、筋肉に 0.028 ppm が検出 され、100 mg (力価) /kg 飼料 添加群において、腎臓及び皮膚 に 0.029 ppm が検出された。
8週間 ブロイラー (0週齢)	0、2.5、20、125、 250	胸筋、肝臓、 腎臓、心臓、 脾臓、皮膚、 脂肪、血液、 筋胃、小腸、 大腸	中間と殺時 (4週齢)、最終投与 直後及び最終投与 1日後の小腸 及び大腸を除いて、全て検出限 界 (0.025 ppm) 未満であった。 腸における残留は、内容物の粘 膜への付着が原因と考えられ た。

#### (5) 残留試験 (豚)

豚を用いた精製級ノシヘプタイド投与による残留試験が実施された (表 2)。

表 2 豚を用いた残留試験の概要

添加期間・ 種類	飼料添加量 (mg (力 価) /kg 飼料)	試料採取 部位	試験成績概要
1週間 36日齢	0、約 11,000	筋肉、肝臓、 腎臓、脾臓、 心臓、脂肪、 皮膚、血液、 小腸	最終投与直後では、小腸で 0.048 ppm、脂肪で 0.180 ppm、 皮膚で 0.368 ppm が検出された 以外、全て検出限界 (0.025 ppm) 未満であった。最終投与 1日後では、皮膚で 0.109 ppm、 脂肪で 0.038 ppm であった。 皮膚については、何らかの原因 で体表に付着したノシヘプタイ ドが検出されたものと考えられ

			た。 小腸については、ノシヘプタイドと直接、接触する部位であり、採取時に十分洗浄したにもかかわらず、なおも残存し、検出されたものと考えられた。
6週間 36日齢	0、10、500	筋肉、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、脂肪、皮膚、血液、小腸	中間と殺時（投与4週目及び6週目）の500 mg（力価）/kg 飼料添加群で、小腸で0.025～0.027 ppmが検出された以外、全て検出限界（0.025 ppm）未満であった。
90日間 8週齢	0、10、50、250	筋肉、肝臓、腎臓、小腸、脾臓、脂肪、血清	中間と殺時（投与45日後）及び最終投与直後の250 mg（力価）/kg 飼料添加群において、小腸で低濃度の残留（0.038～0.301 ppm）が見られたが、最終投与1日後では検出限界（0.025 ppm）未満となった。
112～113日間 平均55日齢	0、47.3、194	皮膚、脂肪、腿筋、腰肉、肝臓、腎臓	最終投与直後の全添加群において、全て検出限界（0.025 ppm、雄の皮膚のみ0.05 ppm）未満であった。

## 2. 急性毒性試験（マウス、ラット及び鶏）

マウス、ラット及び鶏を用いたノシヘプタイド（飼料級及び精製級）の急性毒性試験が実施された（表3）。ラット（雄）の皮下投与においてのみ死亡例が認められた（1/10例）以外に、死亡例は認められなかった。

表3 急性毒性試験の概要

動物種	投与方法	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	検体の純度
マウス	経口	雄及び雌 >10,000	95.7 mg（力価）/g
	皮下	雄及び雌 >5,000	95.7 mg（力価）/g
	経口	雄及び雌 >10,000	980 mg（力価）/g
	皮下	雄 >2,500	1,086 mg（力価）/g
	腹腔内	雄 >2,500	1,086 mg（力価）/g
ラット	経口	雄及び雌 >14,000	95.7 mg（力価）/g



	皮下	雄及び雌 >5,000	95.7 mg (力価) /g
	経口	雄及び雌 >10,000	908 mg (力価) /g
	経口	雄及び雌 >13,060	1,015 mg (力価) /g
	腹腔内	雄及び雌 >4,610	1,015 mg (力価) /g
鶏	経口	雄及び雌 >4,000	933 mg (力価) /g

### 3. 亜急性毒性試験

#### (1) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (雌雄各 15 匹/群) を用いた精製級ノシヘプタイド (980 mg (力価) /g) の 12 週間混餌投与 (0、200、1,000、5,000 ppm 添加) による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡例は認められず、各投与群とも健康状態は良好であった。

5,000 ppm 投与群の雄にごくわずかな体重減少、1,000 ppm 投与群の雌にごくわずかな体重増加が認められた。病理学的検査では、1,000 ppm 投与群の雌に肝臓重量の減少が認められたが、飼養試験成績、臨床検査所見及び病理学的所見では、5,000 ppm 以下の添加量において、ノシヘプタイドに起因すると考えられる異常は認められなかった。

#### (2) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (Crj: CD-1 (ICR) 系、雌雄各 12 匹/群) を用いた飼料級ノシヘプタイド (89.2 mg (力価) /g) の 13 週間混餌投与 (0、2,000、10,000、50,000 ppm 添加) による亜急性毒性試験が実施された。

各投与群の一般状態に異常はなく、死亡例も認められなかった。

2,000 ppm 以上投与群の雌及び 50,000 ppm 投与群の雄に飲水量の増加が認められたが、体重及び摂餌量に対する影響は認められなかった。飲水量の増加については、その程度が軽度であるとともに、血液学的検査及び血液生化学的検査でも異常は認められなかったことから、マウスに対してのどの渴きを引き起こすような飼料級ノシヘプタイドの特異臭によるものと考えられた。

また、飲水量の増加が認められた投与群を含めて、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査の結果、ノシヘプタイドの投与に起因する影響は認められなかった。

#### (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Crj: CD (SD) 系、雌雄各 10 匹/群) を用いた飼料級ノシヘプタイド (89.2 mg (力価) /g) の 13 週間混餌投与 (0、2,000、10,000、50,000 ppm 添加) による亜急性毒性試験が実施された。

各投与群の一般状態に異常はなく、投与に起因する死亡例も認められなかった。