

食安基発0925第9号
平成21年9月25日

内閣府食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長

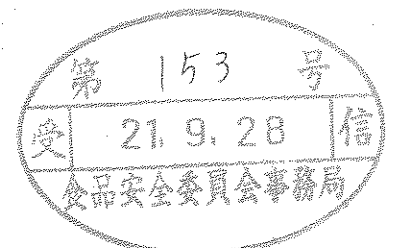


「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について

飼料添加物ノシヘプタイドについては、平成20年9月12日付け厚生労働省発食安第0912008号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第24条第2項に基づく意見聴取を行い、平成21年6月25日付け府食第615号をもって貴委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

今般、食品衛生法に基づく本剤に係る残留基準を設定することとしたので、平成18年6月29日付け府食第542号別添「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき、本剤に係る推定摂取量等について別添により報告します。

なお、本件については、薬事・食品衛生審議会の答申を受けた後、食品、添加物等の規格基準の改正を行う見込みであることを申し添えます。



平成21年9月3日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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

平成21年7月22日付け厚生労働省発食安0722第6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11条第1項の規定に基づくノシヘプタイドに係る食品規格（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。

(別添)

ノシヘプタイド

1. 概要

(1) 品目名：ノシヘプタイド(Nosiheptide)

(2) 用途：豚及び鶏の飼料効率の改善

ノシヘプタイドは放線菌*Streptomyces actuosus*より産出されるポリペプチド系抗生物質であり、飼料添加で連続的に投与することにより、家畜及び家禽の成長を促進し飼料効率を改善するなどの効果が認められている。日本では昭和62年に飼料添加物として指定されており、海外でも韓国及び台湾で使用が認められている。

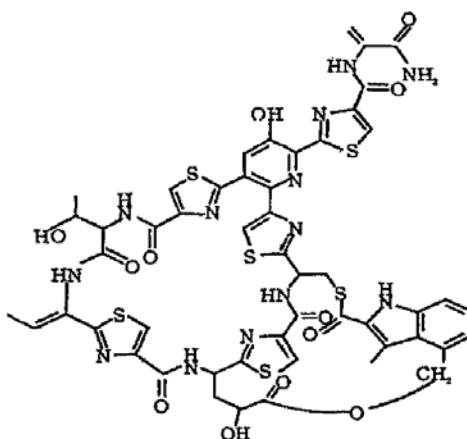
今般の残留基準の設定については、厚生労働大臣よりノシヘプタイドについて食品中の残留基準の設定に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

CAS 56377-79-8

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]benzoxatetrathiazacyclohexatriacontin-2-yl]-4-thiazole-carboxamide

(4) 構造式及び物性



分子式： $C_{51}H_{43}O_{12}N_{13}S_6$

分子量：1222.37

常温における性状：黄褐色～暗褐色の粉末又は粒子

融点（分解点）：310～320℃

溶解性：シクロヘキサンにやや溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(5) 適用方法及び用量

本剤の適用方法及び用量は以下の通りである。

対象動物及び使用方法		使用禁止期間等
鶏（ブロイラーを除く。）用 （幼すう用・中すう用）	飼料 1t 当たり 2.5～10g (力価)	産卵中の鶏、食用を目的として屠殺する前7日間の豚及び鶏に使用してはならない
ブロイラー用（前期用・後期用）		
豚用（ほ乳期用・子豚用）	飼料 1t 当たり 2.5～20g (力価)	

2. 対象動物における分布、代謝

①鶏における投与試験

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

②豚における投与試験

豚(雄2頭、体重約12kg)に精製級ノシヘプタイド(823mg(力価)/g)添加飼料を9日間投与した後、¹⁴C標識精製級ノシヘプタイドの経口投与(約0.7mg(力価)/kg体重)試験が実施された。

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時間後にも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¹⁴Cが組織中にみられたが、測定不可能な量であった。また、全組織中の¹⁴Cの残留は0.1ppm以下であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：ノシヘプタイド

② 分析法の概要：

90%エタノール・4号緩衝液による抽出を行った後にn-ブタノールを加え蒸発乾固

を行い、15%アセトン・4号緩衝液に溶かし試料としている。定量は *Staphylococcus aureus* を試験菌とする重層穿孔寒天平板法の微生物学的検定法により行われている。
(検出限界：0.025ppm)

(2) 組織における残留

① ニワトリ（ブロイラー初生雌ヒナ 150羽）にノシヘプタイドを8週間飼料添加して投与（0、2.5、20、125、250ppmの5群各30羽）し、4週後（中間殺）および投与終了の0、12、24時間後、3日、7日後の胸筋、脂肪、肝臓、腎臓、小腸における残留濃度を確認した。結果を表1に示す。

表1 ニワトリにノシヘプタイドとして0~250ppmを飼料添加して投与した際の食用組織中の残留濃度 (ppm)

試験群	採材時期	試料				
		胸筋	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
対象群	4週後(中間殺)	—	—	—	—	—
	投与終了後 0時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	12時間	—	—	—	—	—
	24時間	—	—	—	—	—
	3日	—	—	—	—	—
	7日	—	—	—	—	—
2.5ppm群	4週後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	投与終了後 0時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	12時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	—
	24時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	7日	—	—	—	—	<0.025
20ppm群	4週後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	投与終了後 0時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	12時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	—
	24時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	7日	—	—	—	—	<0.025
125ppm群	4週後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.098, 0.068
	投与終了後 0時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.026, 0.034
	12時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	—
	24時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	7日	—	—	—	—	<0.025
250ppm群	4週後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.122, 0.143
	投与終了後 0時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.126, 0.123
	12時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	—
	24時間	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	7日	—	—	—	—	<0.025

② ブタ（8週齢 27頭）にノシヘプタイドを90日間飼料添加して投与（0、10、50、250ppmの4群 対照群3頭・他各8頭）し、45日後（中間屠殺）及び投与終了の0、1、3日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸における残留濃度を確認した。結果を表2に示す。

表2 ブタにノシヘプタイドとして0～250ppmを飼料添加して投与した際の食用組織中の残留濃度 (ppm)

試験群	採材時期	試料				
		筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
対象群	45日後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	投与終了後 0日	—	—	—	—	—
	1日	—	—	—	—	—
	3日	—	—	—	—	—
10ppm群	45日後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	投与終了後 0日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	1日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
50ppm群	45日後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	投与終了後 0日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	1日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
250ppm群	45日後(中間殺)	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025, 0.077, 0.085, 0.247
	投与終了後 0日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.027, 0.038, 0.261, 0.301
	1日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

4. 許容一日摂取量 (ADI) 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、平成20年9月12日付け厚生労働省発食安第0912008号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたノシヘプタイドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

① 毒性学的ADIについて

ノシヘプタイドは慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないが、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、ADIを設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、ウサギを用いた発生毒性試験における母動物の摂餌量及び飲水量の減少、体重増加抑制で、NOAEL23.1mg/kg体重/日であった。

ADIの設定に当たっては、このNOAEL23.1mg/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)を適用するの

が適切と考えられ、毒性学的ADIは0.023mg/kg体重/日と設定された。

② 微生物学的ADIについて

VICHガイドラインに基づく新たな試算を行うに足る詳細な知見が、平成18年度食品安全確保総合調査(動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査)で得られており、この結果から国際的コンセンサスが得られている手法により微生物学的ADIを算出することができる。

ノシヘプタイトのMIC_{calc}に0.000048mg/mL、結腸内容物220g、細菌が暴露される分画に100%、ヒト体重に60kgを適用し、VICHの算出式に基づいて微生物学的ADIを算出した場合、下記の通りとなる。

$$\text{ADI} = \frac{0.000048^{*1}(\text{mg/mL}) \times 220^{*2}(\text{mL})}{1.0^{*3} \times 60(\text{kg})} = 0.000176$$
$$= 0.00018(\text{mg/kg 体重/日})$$

*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2: 結腸内容物

*3: 動物に対する投与試験の結果から、ノシヘプタイトの大部分が糞中より排せられることから、腸内細菌叢が暴露される分画としての係数を1.0とする。

③ ADIの設定について

微生物学的ADI(0.00018mg/kg体重/日)は、毒性学的ADI(0.023mg/kg体重/日)よりも十分小さく、毒性学的な安全性を担保していると考えられることから、ノシヘプタイトの残留基準を設定するに際してのADIとしては、0.18μg/kg体重/日と設定することが適当であるとされる。

④ 食品健康影響評価

以上より、ノシヘプタイトの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

$$\text{ノシヘプタイト } 0.18\mu\text{g/kg 体重/日}$$

5. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ承認はされていない。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)において評価はされていない。(平成21年7月現在)

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象: ノシヘプタイト

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) ADI比

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	17.7
幼小児（1～6歳）	45.2
妊婦	17.1
高齢者（65歳以上）*	17.4

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(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。

(別紙1)

ノシヘプタイド

食品名	基準値 (案) ppm	基準値現行 ppm	休薬期間	残留試験成績	
				参照値	試験日
豚の筋肉	0.03	0.03	7日	<0.025 (2.5倍量)	3日
豚の脂肪	0.03	0.03	7日	<0.025 (2.5倍量)	3日
豚の肝臓	0.03	0.03	7日	<0.025 (2.5倍量)	3日
豚の腎臓	0.03	0.03	7日	<0.025 (2.5倍量)	3日
豚の食用部分*1、2	0.03	0.03	7日	<0.025 (2.5倍量)	3日
鶏の筋肉	0.03	0.03	7日	<0.025 (2倍量)	3日
鶏の脂肪	0.03	0.03	7日	<0.025 (2倍量)	3日
鶏の肝臓	0.03	0.03	7日	<0.025 (2倍量)	3日
鶏の腎臓	0.03	0.03	7日	<0.025 (2倍量)	3日
鶏の食用部分*1、2	0.03	0.03	7日	<0.025 (2倍量)	3日

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。

*2:小腸の残留試験の結果を参考とした。

(別紙2)

ノシヘプタイトの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 ^{*4} (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.03	1.1 ^{*2}	0.7 ^{*2}	1.2 ^{*2}	1.1 ^{*2}
豚の脂肪	0.03				
豚の肝臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.03	0.0	0 ^{*3}	0.0	0.0
豚の食用部分 ^{*1}	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.03	0.6	0.6	0.4	0.6
鶏の脂肪	0.03				
鶏の肝臓	0.03	0.0	0.0	0.1	0.0
鶏の腎臓	0.03	0 ^{*3}	0 ^{*3}	0 ^{*3}	0 ^{*3}
鶏の食用部分	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
計		1.7	1.3	1.7	1.7
ADI 比 (%)		17.7	45.2	17.1	17.4

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*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い、豚について小腸、鶏について肝臓を参照とした。

*2: 筋肉 (脂肪) の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

平成20年 9月12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20年 9月25日	第255回食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年11月14日	第28回肥料・飼料等専門調査会
平成21年 2月19日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成21年 6月25日	第291回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知
平成21年 7月22日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年 7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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクト リーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)