

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26

(案)

飼料添加物評価書

ノシヘプタイド

2008年11月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

# 目次

頁

1	
2	
3	
4	
5	○審議の経緯
6	○食品安全委員会委員名簿
7	○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿
8	○要約
9	
10	I. 評価対象飼料添加物の概要
11	1. 用途
12	2. 有効成分の一般名
13	3. 化学名
14	4. 分子式
15	5. 分子量
16	6. 構造式
17	7. 開発の経緯及び使用状況等
18	
19	II. 安全性に係る知見の概要
20	1. 吸収・分布・代謝・排泄試験
21	(1) 投与試験 (ラット)
22	(2) 投与試験 (鶏)
23	(3) 投与試験 (豚)
24	(4) 残留試験 (鶏)
25	(5) 残留試験 (豚)
26	2. 急性毒性試験 (マウス、ラット及び鶏)
27	3. 亜急性毒性試験
28	(1) 12週間亜急性毒性試験 (ラット)
29	(2) 13週間亜急性毒性試験 (マウス)
30	(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)
31	(4) 6ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)
32	4. 慢性毒性試験及び発がん性試験
33	5. 生殖発生毒性試験
34	(1) 催奇形性試験 (マウス)
35	(2) 催奇形性試験 (ラット)
36	(3) 催奇形性試験 (ウサギ)
37	6. 遺伝毒性試験
38	7. その他の試験

1	(1) 飼養試験 (鶏) .....
2	(2) 飼養試験 (豚) .....
3	8. その他の知見 .....
4	(1) 皮膚等に対する刺激性について .....
5	(2) 皮膚感作性について .....
6	9. 微生物学的影響に関する試験 .....
7	
8	Ⅲ. 食品健康影響評価 .....
9	1. 毒性学的 ADI について .....
10	2. 微生物学的 ADI について .....
11	3. ADI の設定について .....
12	4. 食品健康影響評価について .....
13	
14	・ 別紙 1 .....
15	・ 参照 .....
16	

1 <審議の経緯>

- 2 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）  
3 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  
4 ついて要請（厚生労働省発第0912008号）  
5 2008年 9月 12日 関係書類の接受  
6 2008年 9月 25日 第255回食品安全委員会（要請事項説明）  
7 2008年 11月 14日 第28回肥料・飼料等専門調査会

8  
9

10 <食品安全委員会委員名簿>

- 11 見上 彪（委員長）  
12 小泉 直子（委員長代理）  
13 長尾 拓  
14 野村 一正  
15 畑江 敬子  
16 廣瀬 雅雄  
17 本間 清一

18  
19

20 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

- 21 唐木 英明（座長）  
22 酒井 健夫（座長代理）  
23 秋葉 征夫 西澤 直子  
24 池 康嘉 深見 元弘  
25 小野 信一 細川 正清  
26 下位 香代子 三浦 克洋  
27 高木 篤也 元井 葭子  
28 津田 修治 米山 忠克  
29 戸塚 恭一

30

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6

ポリペプチド系抗生物質である飼料添加物ノシヘプチド（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。

・・・

1 I. 評価対象飼料添加物の概要 (資料 P1~2)

2 1. 用途

3 抗菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名等

6 和名：ノシヘプタイトド

7 英名：Nosiheptide

8

9 3. 化学名

10 CAS (56377-79-8)

11 英名：N-[1-(Aminocarbonyl)ethenyl]-2-[(11S,14Z,21S,23S,29S)-14-ethylidene-  
12 9,10,11,12,13,14,19,20,21,22,23,24,26,33,35,36-hexadecahydro-3,23-  
13 dihydroxy-11-[(1R)-1-hydroxyethyl]-31-methyl-9,12,19,24,33,43-  
14 hexaexo-30,32-imino-8,5:18,15:40,37-trinitrilo-21,36-([2,4]-endo-  
15 thiazolomethanimino)-5H,15H,37H-pyrido[3,2-w][2,11,21,27,31,7,14,  
16 17]benzoxatetrathiazacyclohexatriacontin-2-yl]-4-thiazole  
17 carboxamide

18

19 4. 分子式

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

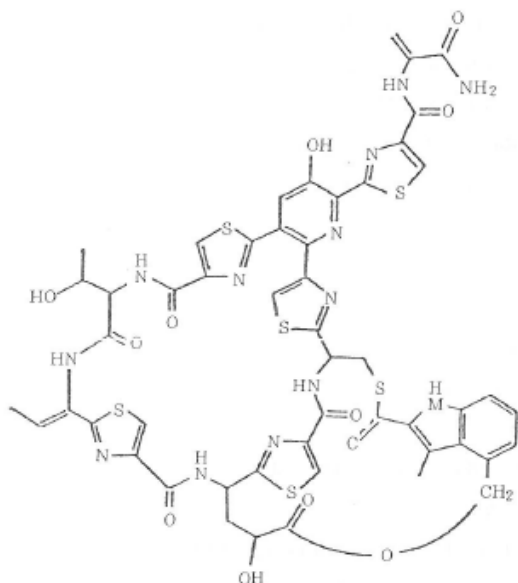
21

22 5. 分子量

23 1222.37

24

25 6. 構造式



26

## 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（哺乳期用<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、産卵中の鶏及び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）（資料P21）

ラットを用いた<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、8.4mg/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、大部分の放射能は糞中に排泄され、尿中への排泄はごく少量であった。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、8.4mg/kg体重投与群の雄ラットの腎臓中に0.1ppm検出された以

<sup>1</sup> ふ化後おおむね4週間以内の鶏用飼料

<sup>2</sup> ふ化後おおむね4週間を超え10週間以内の鶏用飼料

<sup>3</sup> ふ化後おおむね3週間以内のブロイラー用飼料

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 体重がおおむね30kg以内の豚用飼料

<sup>6</sup> 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

1 外、どの組織からも有意な放射能は検出されなかった。

2  
3 **(2) 投与試験 (鶏)** (資料 P21)

4 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  
5 日間連続経口投与 (0.127154 mg (力価) /日) 試験が実施された。

6 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  
7 103.2~104.9%であった。最終投与 6 時間後に肝臓、腎臓、筋肉 (胸、脚) 及び  
8 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  
9 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。

10  
11 **(3) 投与試験 (豚)** (資料 P21)

12 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)  
13 /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 0.78  
14 mg (力価) /kg 体重) 試験が実施された。

15 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  
16 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。

17 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  
18 残留レベルは 0.1 ppm 以下であった。

19  
20 **(4) 残留試験 (鶏)** (資料 P10)

21 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)。

22 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 ( <u>mg</u> <u>(力価) /kgppm</u> )	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— <del>(力 価)</del>	筋胃、肝臓、 腎臓、心臓、 血液、脂肪、 胸筋、胆汁、 脾臓、皮膚、 腸管、腸内 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) <del>(力価)</del> ※ () 内は実測値	胸筋、肝臓、 腎臓、心臓、 脂肪、血液、 筋胃	250 ppm 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。
8週間 ブロイラー (0週齢)	0、2.5、20、125、 250 <del>(力価)</del>	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。

1  
2  
3  
4  
5

#### (5) 残留試験 (豚) (資料 P11)

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 4 種類実施された (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 ( <u>mg</u> <u>(力価)</u> /kgppm)	試料採取 部位	試験成績概要
1週間 29日齢	0、約 11,000 <del>(力価)</del>	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判断され 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 れたものと推察された。

6週間 29日齢	0、10、500 <del>(力価)</del>	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 ppm 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 <del>(力価)</del>	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 ppm 添加群で、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 <del>(力価)</del>	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）未満であった。

1

2 **2. 急性毒性試験（マウス、ラット及び鶏）（資料 P11～12）**

3 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  
4 試験が実施された（表3）~~、死亡例は認められなかった。~~

5 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 <sup>※</sup>	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

6 ※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）

### 3. 亜急性毒性試験 (資料 P12~14)

#### (1) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (DCD 系、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 週間反復経口投与 (飼料に 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、みられた。飼養試験成績、臨床検査所見及び病理学的所見ではから、5,000 ppm 以下の添加量においてでは、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 週間反復経口投与 (飼料に 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 週間反復経口投与 (飼料に~~ノシヘプタイドとして~~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。

体重、摂餌量及び飲水量についても、投与の悪影響は認められず、むしろ50,000ppm 最高投与群の摂餌量は対照群よりも多く、特に雌では体重増加が対照群を上回った。

投与量と相関のあった変化は、血清総タンパクの低下 (2,000 及び 10,000 ppm 投与群の雌、50,000 ppm 投与群の雌雄)、A/G 比の上昇 (10,000 及び 50,000 ppm 投与群の雄)、アルカリフォスファターゼの上昇 (50,000 ppm 投与群の雄) であった。血清総タンパクの低下については、血液学的検査等 (赤血球数、ヘマトク

1 リック値及びヘモグロビン値) の値に異常が認められないことから、毒性学的意  
2 義は乏しいものと考えられた。また、A/G 比及びアルカリフォスファターゼの上  
3 昇は変動の範囲内であり、偶発的なものと考えられた。

4 剖検や器官重量においても投与に起因する変化は認められなかった。

5 病理組織学的検査では、50,000 ppm 投与群の雄 1 例に肝臓の抗酸性細胞小増  
6 殖巣が認められたが、偶発的な病変であると考えられた。

#### 8 (4) 6 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

9 イヌ (純系ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いた精製級ノシヘプタイド (937  
10 mg (力価) /g) の 6 ヶ月間反復経口投与 (~~ノシヘプタイドとして~~ 0、9.4、46、  
11 234 mg (力価) /kg 体重) による亜急性毒性試験が実施された。

12 投与群及び対照群の平均体重と摂餌量は、試験期間中を通じてほぼ同様であり、  
13 死亡例も認められなかった。一般臨床上の観察でははも、46 mg (力価) /kg 体重投  
14 与群と 234 mg (力価) /kg 体重投与群に、黄色糞便の排泄がときおり認められた  
15 が、その他の臨床徴候はほとんど認められなかった。ことを除いてほとんど問題  
16 はなく、死亡例も認められなかった。

17 剖検所見では、9.4 mg (力価) /kg 体重投与群の雄 1 例に肺の肉芽腫、46 mg  
18 (力価) /kg 体重投与群の雌 1 例に眼瞼の瞬膜におけるリンパ様組織の肥厚増生  
19 が認められたが、投与量との相関性はなく、その他の見られたこと以外、大きな  
20 変化もはなかった。

21 臓器重量では、9.4 mg (力価) /kg 体重投与群の雄の生殖腺、46 mg (力価) /kg  
22 体重投与群の雄の腎臓、46 mg (力価) /kg 体重投与群の雌の卵巢、肝臓及び子宮  
23 における相対重量の増大、46 mg (力価) /kg 体重投与群の雌の甲状腺で絶対実重  
24 量の減少が認められたが、供試個体数が少なく、投与量との相関性がないことか  
25 ら、投与による影響とは判断できなかったと考えられなかった。また、組織学的検  
26 査では、腎臓、肝臓及び前立腺に若干の変化が認められたが、投与量との相関性  
27 関連は認められなかった。

28 以上のことから、ノシヘプタイドの 234 mg (力価) /kg 体重以下の投与につい  
29 ては、イヌに対するして毒性影響は認められなかった。

#### 31 4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

32 慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

#### 34 5. 生殖発生毒性試験 (資料 P14~16)

##### 35 (1) 催奇形性試験 (マウス)

36 マウスを用いて妊娠 6~15 日目に精製級ノシヘプタイド (965 mg (力価) /g)  
37 の強制経口投与 (0、193200、9651,000、4,8255,000 mg (力価) /kg 体重) によ  
38 る催奇形性試験が実施された。

1 母動物については、193200 mg (力価) /kg 体重投与群では、胎盤重量に有意  
2 な減少が認められたが、母体重、摂餌量及び飲水量に対する影響は認められな  
3 かった。9651,000 mg (力価) /kg 体重投与群では、母体重及び摂餌量に影響は認  
4 められなかったが、飲水量が投与 7 日後まで有意に増加した。4,8255,000 mg (力  
5 価) /kg 体重投与群では、母体重が投与 8~10 日後まで有意に低下したほか、対  
6 照群と比較して、飲水量の増加、子宮重量及び胎盤重量の減少について、有意差  
7 が認められた。

8 胎児については、4,8255,000 mg (力価) /kg 体重投与群で、生存児数が対照群  
9 と比較して有意に少なかった。また、頸肋骨の出現率が 9651,000 及び 4,8255,000  
10 mg (力価) /kg 体重投与群で有意に高く、用量依存性の傾向を示したが、外表、  
11 内臓及び骨格の異常は投与群と対照群との間で差は認められなかった。

12 以上のことから、本試験におけるノシヘプタイトの LOAEL は 193200 mg (力  
13 価) /kg 体重/日と考えられた。

## 14 15 (2) 催奇形性試験 (ラット)

16 ① ラット (雌 25 匹/群) を用いて妊娠 5~15 日目に精製級ノシヘプタイト (力  
17 価不明) の強制経口投与 (0、50、150、450 mg ~~(力価)~~/kg 体重) による催奇  
18 形性試験が実施された。

19 母動物については、投与期間中の死亡例はなく、臨床的な異常、投与群の体  
20 重増加等、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

21 胎児については、投与群における胚毒性、子宮内分化における有害作用、奇  
22 形の発生は認められず、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

23 以上のことから、本試験におけるノシヘプタイトの NOAEL は 450 mg ~~(力~~  
24 価)/kg 体重/日と考えられた。

25  
26 ② ラット (Cri: CD (SD 系)、雌 24 匹/群 SEP) を用いて妊娠 7~17 日目に飼  
27 料級ノシヘプタイト (77.0 mg (力価) /g) の強制経口投与 (ノシヘプタイトと  
28 して 0、15.4、46.2、154 mg (力価) /kg 体重) による催奇形性試験が実施さ  
29 れた。

30 母動物については、投与群において初期に摂餌量の減少が認められたが、体  
31 重は対照群と同様に増加し、一般状態や飲水量にも影響は認められなかった。

32 剖検では、46.2 及び 154 mg (力価) /kg 体重投与群の 2 及び~3 例に盲腸の膨  
33 満が認められた。一般に抗生物質の投与により腸内細菌叢が変化し、盲腸が膨  
34 満する場合がある。しかし、肉眼所見では内容物の充満による膨満であり、ガ  
35 スの貯留や出血等の異常は認められていないこと、発生頻度が低いこと、亜急  
36 性毒性試験等において同様な症状が認められていないことから、毒性学的意義  
37 は乏しいものと考えられた。また、卵巣及び子宮内胚児の検査では、15.4 mg

38 (力価) /kg 体重投与群において着床前胚死亡率に有意な増加が認められたが、

1 黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚数、生存胎児体重及び性比のいずれにつ  
2 いても、投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

3 胎児については、154 mg (力価) /kg 体重投与群で観察された下顎の奇形、  
4 迷走右鎖骨下動脈及び肋骨欠損は、自然発生的にもみられる所見であり、発現  
5 数も 1~2 例とごく少数であることから、投与に起因する影響ではないと考え  
6 られた。その他、外表、内臓及び骨格検査で認められた様々な変異及び奇形に  
7 ついては、用量依存性~~が~~もなく、同系統ラットにおいて自然発生の範囲内であ  
8 ることから、投与とは関係のない変化であると考えられた。また、骨化進行度  
9 においても投与による影響を示唆する変化は認められなかった。

10 以上のことから、本試験におけるノシヘプタイトの NOAEL は 154 mg (力  
11 価) /kg 体重/日と考えられた。

### 12 13 (3) 催奇形性試験 (ウサギ)

14 ウサギ (日本白色種、雌 12 匹/群) を用いて妊娠 6~18 日目に飼料級ノシヘプ  
15 タイド (77.0 mg (力価) /g) の強制経口投与 (~~ノシヘプタイトとして~~ 0、3.859、  
16 23.1、154 mg (力価) /kg 体重) による催奇形性試験が実施された。

17 母動物については、一般状態における投与による毒性学的な影響は認められな  
18 かった。投与に起因すると考えられる変化として、23.1 mg (力価) /kg 体重投与  
19 群で 4 例、154 mg (力価) /kg 体重投与群で 8 例において、赤褐色尿が妊娠 11  
20 日目から認められたが、妊娠 22 日目までに消失した。これは、排尿直後の尿色  
21 調は通常の黄白色を呈していたが、時間の経過 (数分) とともに赤褐色に変色す  
22 るというものであった。 摂餌量及び飲水量については、154 mg (力価) /kg 体重  
23 投与群で妊娠 9 日目に減少した~~が、~~妊娠 15 日目及び 12 日目以降は対照群と同様  
24 に推移した。とともに、妊娠 9 日目以降、の 154 mg (力価) /kg 体重投与群にお  
25 いて、有意差はないものの、 体重の増加抑制傾向が認められ、投与の影響が示唆  
26 された。また、早産動物が妊娠 28~29 日目に対照群において 2 例、3.859 及び  
27 154 mg (力価) /kg 体重投与群において各 1 例認められた。これらの早産動物は、  
28 いずれも妊娠後期から摂餌量の減少又は無摂餌が認められており、妊娠中のウサ  
29 ギは摂餌量の著しい減少による流産が知られていること及び早産動物が対照群に  
30 も認められていることから、投与に起因したものではないと考えられた。

31 胎児については、死亡あるいは吸収胚 (胎児) の発現率や、同腹児数に差が認  
32 められないことから、投与による胎児致死作用はないものと考えられた。外表及  
33 び内臓検査では、奇形は認められなかった。骨格検査においても、胸骨分節の癒  
34 合が 23.1 及び 154 mg (力価) /kg 体重投与群の各 1 例に認められただけであり、  
35 投与による奇形の誘発は認められなかった。また、内臓及び骨格の変異について  
36 も、投与による特異的な変異の増加は認められなかった。

37 以上のことから、本試験におけるノシヘプタイトの NOAEL は、母動物につい  
38 ては 23.1 mg (力価) /kg 体重/日、胎児については 154 mg (力価) /kg 体重/日と

1 考えられた。

## 3 6. 遺伝毒性試験 (資料 P16~17)

4 ノシヘプタイドの遺伝毒性に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果は表 4 のと  
5 おりであり、全て陰性であった。

6 他に、雄マウス (CD 系) に、*Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1538)  
7 接種 1 時間前に精製級ノシヘプタイド (力価不明) 2,500 mg (力価) /kg 体重を 1  
8 回経口投与した場合と、*S. typhimurium* 接種 7 日前から精製級ノシヘプタイド  
9 12,500 ppm 添加飼料を連続給与した場合において、ノシヘプタイドは *in vivo* にお  
10 いて突然変異を誘発しなかったという試験が報告されている。

11 表 4 遺伝毒性試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異 試験 ( <i>in vitro</i> )	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1538	精製級ノシヘプタイド (965 mg (力価) /g) : 3.864~ 482.5500 µg (力価) /plate (9651,000 µg (力価) /plate で供試菌株の生育阻害)	陰性
小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR 系マウス骨髓赤血球	飼料級ノシヘプタイド (89.2 mg (力価) /g) : 0、44.6500、 89.21,000、178.42,000 mg (力価) /kg 体重 (投与 18、24、30 時間後に 標本作成)	陰性
小核試験 ( <i>in vivo</i> )	マウス多染性赤血球	精製級ノシヘプタイド (947 mg (力価) /g) : 1,183.81,250、 2,367.52,500、4,7355,000 mg (力価) /kg 体重 (2 日間強制経口投与)	陰性

## 12 7. その他の試験 (資料 P19~20)

### 13 (1) 飼養試験 (鶏)

14 ① ブロイラー (アーバーエーカー種、雌雄各 12 羽/群) を用いた飼料級ノシヘ  
15 プタイド (89.2 mg (力価) /g) の混餌投与 (飼料に 0、50、100 mg (力価)  
16 /kg 飼料 ppm 添加) による餌付けから 56 日間の飼養試験が実施された。

17 体重は雌雄ともに添加群で多い傾向であり、特に雄では、50 mg (力価) /kg  
18 飼料 ppm 添加群の各測定時点、100 mg (力価) /kg 飼料 ppm 添加群の投与 56  
19 日時点において有意に高かった。増体重は、対照群と比較して、雄で 8~9%、  
20

1 雌で3～5%の増体を示した。

2 添加群における一般状態の異常例は、関節障害による脚弱、主に腹水症によ  
3 ると考えられた腹部膨満及び沈鬱、筋胃のびらんあるいは潰瘍を伴ったそ嚢拡  
4 張であった。しかし、これらの症状はブロイラーに自然発生的にみられること、  
5 添加群間で発生率に用量依存性が認められないことから、投与とは無関係な偶  
6 発所見と考えられた。

7 臨床病理学的検査所見では、50 mg (力価) /kg 飼料 ppm 添加群の雌雄にお  
8 いて、血糖値の軽度な増加が認められたが、以外にその他の変化は認められず、  
9 生理的変動の範囲内であると考えられた。

10 病理学的検査では、対照群及び添加群の雌に肝臓の黄色例が散見されたが、  
11 高栄養のブロイラーでみられる軽度の脂肪肝であると考えられた。

12  
13 ② ブロイラー (Pilch-Vantress 系、雌雄各 100 羽/群) を用いた精製級ノシヘプ  
14 タイド (力価不明) の混餌投与 (飼料に0、65、2925、6350、109100、224200  
15 mg (力価) /kg 飼料 ppm 添加) による0～8週齢までの飼養試験が実施された。

16 試験中に死亡した個体及び試験終了後にと殺した個体のいずれにおいても、  
17 異常な所見は認められず、添加群における増体重、飼料効率等が対照群と比較  
18 して有意に増加した。

19  
20 ③ ブロイラー (アーバーエーカー種、雌雄各 15 羽/群) を用いた精製級ノシヘ  
21 プタイト (力価不明) の混餌投与 (飼料に0、2.5、20、125、250 mg (力価)  
22 /kg 飼料 ppm 添加) による1～8週齢までの飼養試験が実施された。

23 臓器重量、血液検査及び解剖所見においても、異常は認められず、育成率及  
24 び増体重はともに対照群以上であった。

## 25 26 (2) 飼養試験 (豚)

27 ① 豚 (体重約 20 kg、雌雄各 2 頭/群) を用いた精製級ノシヘプタイト (855 mg  
28 (力価) /g) の混餌投与 (飼料に約 17,000 mg (力価) /kg 飼料 ppm 添加) に  
29 による7日間の飼養試験が実施された。

30 添加群と対照群の飼育成績は同様であり、投与による毒性は認められなかつ  
31 た。

32  
33 ② 豚 (LW×D の 3 元交配種、36 日齢、対照群：雌雄各 2 頭、添加群：雌雄各  
34 4 頭/群) を用いた精製級ノシヘプタイト (10 mg (力価) /g に調製したもの)  
35 の混餌投与 (飼料に0、10、500 mg (力価) /kg 飼料 ppm 添加) による6週  
36 間の飼養試験が実施された。

37 添加群の発育成績は対照群よりも優れており、臨床上の異常も観察されなかつ  
38 った。また、剖検でも、添加群及び対照群において異常は認められなかった。



1  
2 ③ 豚 (LW 系、雄 5 頭/群) を用いた飼料級ノシヘプタイド (89.2 mg (力価)  
3 /g) の混餌投与 (~~ノシヘプタイドとして飼料に~~0、100、200 mg (力価) /kg 飼  
4 料 ppm 添加) による 13 週間の飼養試験が実施された。

5 投与期間における一般状態の異常は認められなかった。

6 投与による影響としては、投与 49 日後の血液生化学的検査において、添加  
7 群の尿素窒素量が対照群と比較して有意な高値を示し、用量依存性であった。  
8 尿素窒素量の上昇は、一般的に腎臓の障害に伴って認められるが、添加群にお  
9 いて腎臓障害に伴って発現する血液生化学的な異常値が認められなかったこと、  
10 投与終了時には添加群と対照群で有意差がなかったこと、添加群の発育が全試  
11 験期間を通じて対照群とほぼ同様に良好であったこと等から、投与による影響  
12 とは考えられなかった。

13  
14 ④ 豚 (ヨークシャー種、雌雄各 4 頭/群) を用いた精製級ノシヘプタイド (22 mg  
15 (力価) /g に調製したもの) の混餌投与 (~~飼料に~~0、8.510、47.350、194200 mg  
16 (力価) /kg 飼料 ppm 添加) による 16 週間の飼養試験が実施された。

17 47.3 mg (力価) /kg 飼料添加群における血糖の減少、8.5 及び 194 mg (力  
18 価) /kg 飼料添加群における白血球数の増加、47.3 及び 194 mg (力価) /kg 飼  
19 料添加群における好酸球比率の増加については、添加群間に有意差が認められ  
20 た。臓器重量では、添加群における肝臓相対重量及び脳下垂体相対重量につい  
21 て、有意な減少が認められた、副腎絶対重量、脳下垂体相対重量について添加  
22 量に対して相関が認められた。剖検所見及び病理組織学的検査の結果、投与に  
23 起因すると考えられる病変は認められなかった。

## 24 25 8. その他の知見 (資料 P17~19)

### 26 (1) 皮膚等に対する刺激性について

27 ① 雄ウサギ (日本白色種) の背部皮膚に対する飼料級ノシヘプタイド投与によ  
28 る皮膚 1 次刺激性を検討したところ、皮膚に一過性の軽度な刺激反応が 1/6 例  
29 に認められた。

30  
31 ② ウサギの背部皮膚に対する精製級ノシヘプタイド投与による局所毒性を検討  
32 したところ、皮膚に黄色の着色が認められた以外、異常は観察されなかったこ  
33 とから、ノシヘプタイドはウサギに対し皮膚刺激性がないものと考えられた。

34  
35 ③ 雄ウサギの結膜及び性器粘膜に対する精製級ノシヘプタイドの皮膚刺激性を  
36 検討したところ、その刺激性は小さかった。

37  
38 ④ 雄ウサギ (日本白色種、非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹) を用いた飼料級ノシヘ

1 プタイド投与による眼一次刺激性を検討した。両群ともに、結膜の発赤や浮腫  
2 等の症状が認められたが、投与 48 時間後には消失した。両群を比較して症状  
3 の程度に明らかな差は見られず、洗眼の有効性は認められなかった。

4 また、一般状態及び体重では、飼料級ノシヘプタイド投与による変化は認め  
5 られなかった。

6 以上のことから、飼料級ノシヘプタイド投与によりウサギの眼に一過性の眼  
7 刺激反応が認められた。

## 9 (2) 皮膚感作性について

10 ① モルモット (Hartley 系、30 匹) を用いた飼料級ノシヘプタイドの皮膚感作  
11 性試験を実施した。投与群及び対照群において、投与部位に皮膚の陽性反応は  
12 認められなかった。

13 一般状態については、投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。  
14 体重については、惹起暴露開始時点と比較して観察終了後に軽度の減少が認め  
15 られたが、全観察期間では順調に体重が増加していたことから、軽度の体重減  
16 少は閉塞貼布時のパッチ固定処理によるストレスが原因と考えられ、投与によ  
17 る影響ではないと考えられた。

18 以上のことから、飼料級ノシヘプタイドは皮膚感作性を示さないと考えられ  
19 た。

20  
21 ② モルモットを用いた耳一脇腹法による精製級ノシヘプタイドの皮膚感作性試  
22 験を実施したところ、精製級ノシヘプタイドは極めて弱い感作性を示すと考え  
23 られた。

## 25 9. 微生物学的影響に関する試験

### 26 (1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (参照 3)

27 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  
28 (平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施) において、ヒト臨床分離株等に対するノ  
29 シヘプタイドの約  $5 \times 10^6$  CFU<sup>7</sup>/spot における MIC が調べられている (表 5)。

30 表 5 ノシヘプタイドの MIC

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Nosiheptide	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus sp.</i>	30	≤0.06	≤0.06

<sup>7</sup> colony forming unit

嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	32	4~64
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	≦0.06	≦0.06~0.25
<i>Eubacterium</i> sp.	20	0.12	≦0.06~0.25
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	0.12	≦0.06~0.25
<i>Prevotella</i> sp.	20	0.5	0.12~1
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	≦0.06	≦0.06~0.5
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	>128	>128

1 調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Enterococcus*  
2 *sp.*、*Bifidobacterium* *sp.*及び *Lactobacillus* *sp.*の ≦0.06 µg/mL であり、MIC<sub>calc</sub><sup>8</sup>  
3 は 0.000048 mg/mL であった。

### 5 Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 6 1. 毒性学的 ADI について

7 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  
8 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  
9 ことが可能であると判断された。

10 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  
11 る指標は、ウサギを用いた催奇形性試験における母動物の摂餌量及び飲水量の減少、  
12 体重増加抑制で、NOAEL 23.1 mg/kg 体重/日であった。

13 ADI の設定に当たっては、この NOAEL 23.1 mg/kg 体重/日に、安全係数 1,000  
14 (種差 10、個体差 10、慢性毒性試験及び発がん性試験に関する情報が不十分なこ  
15 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 0.023 mg/kg  
16 体重/日と設定された。

#### 18 2. 微生物学的 ADI について

19 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  
20 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、  
21 この結果から国際的コンセンサス<sup>9</sup>が得られている手法により微生物学的 ADI を算  
22 出することができる。

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

<sup>8</sup> 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值

<sup>9</sup> 国内の動物用医薬品の承認申請についても、2006年3月より VICH ガイドラインが採用されている。

1

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

= 0.00018 (mg/kg 体重/日)

2

3 \*1 : 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值

4 \*2 : 結腸内容物

5 \*3 : 動物に対する投与試験の結果から、ノシヘプタイドの大部分が糞中より排泄されることから、  
6 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

7

### 8 3. ADI の設定について

9 微生物学的 ADI (0.00018 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.023 mg/kg 体重  
10 /日) よりも低く、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  
11 プタイドの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.00018 mg/kg 体重/日  
12 と設定することが適当であると考えられる。

13

### 14 4. 食品健康影響評価

15 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 として次の値を  
16 採用することが適当と考えられる。

17

18 ノシヘプタイド 0.00018 mg/kg 体重/日

19

20 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認する  
21 こととする。

22

1 <別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン／グロブリン比
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

2

- 1 <参照>
- 2 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する
- 3 件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2 コーキン化学株式会社，飼料添加物 ノシヘプタイトの試験成績等の抄録（抜粋）
- 5 3 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につい
- 6 ての調査