

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

平成17年9月8日(木)

10時から12時

経済産業省別館9階 944号会議室

議 事 次 第

1 開 会

2 挨拶

議 事：1 議題

(1)食品添加物の新規指定の可否について

- ・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
- ・アセトアルデヒドの食品添加物としての指定の可否について
- ・2-エチル-3-メチルピラジンの食品添加物として新規指定の可否について
- ・5-メチルキノキサリンの食品添加物として新規指定の可否について

(2)食品に残留する農薬の残留基準の設定について

- ・農産物等に係る農薬「カズサホス」の残留基準の設定について
- ・農産物等に係る農薬「ピリダリル」の残留基準の設定について

(3)器具及び容器包装に係る規格基準、おもちゃに係る規格基準及び洗剤に係る規格基準の改正の可否について

(4)遺伝子組換え表示対象品目の見直しについて

2 報告事項

(1)食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度における暫定基準の設定(最終案)等に対する意見募集結果について

(2)鶏コクシジウム感染症(アセルブリナ・テネラ・マキシマ・ミチス)混合生ワクチンに係る食品中の残留基準の設定について

(3)特定保健用食品に係る新開発食品調査部会の審議結果について

3 審 議

4 閉 会

〈照会先〉

厚生労働省医薬食品局食品安全部

企画情報課総務係

TEL 03-5253-1111 (2449)

平成17年9月 薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会資料

<議題>

- 資料1-①-1 諮問書(写)
- 資料1-①-2 ナタマイシンに係る食品健康影響評価の結果の通知について
- 資料1-①-3 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
- 資料1-①-4 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

- 資料1-②-1 諮問書(写)
- 資料1-②-2 アセトアルデヒドに係る食品健康影響評価の結果の通知について
- 資料1-②-3 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
- 資料1-②-4 アセトアルデヒド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

- 資料1-③-1 諮問書(写)
- 資料1-③-2 2-エチル-3-メチルピラジンに係る食品健康影響評価の結果の通知について
- 資料1-③-3 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

- 資料1-④-1 諮問書(写)
- 資料1-④-2 5-メチルキノキサリンに係る食品健康影響評価の結果の通知について
- 資料1-④-3 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

- 資料2-①-1 諮問書(写)
- 資料2-①-2 カズサホスに係る食品健康影響評価の結果の通知について
- 資料2-①-3 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

- 資料2-②-1 諮問書(写)
- 資料2-②-2 ピリダリルに係る食品健康影響評価の結果の通知について
- 資料2-②-3 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

- 資料3-1 諮問書(写)
- 資料3-2 器具及び容器包装に係る規格基準、おもちゃに係る規格基準及び洗浄剤に係る規格基準の改正の可否に係る食品健康影響評価の結果の通知について
- 資料3-3 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会器具・容器包装部会報告について
- 資料3-4 規格基準の改正案について(新旧対照表)
- 資料3-5 「食品、添加物等の規格基準(昭和34年12月厚生省告示第370号)の一部改正に係る意見の募集について(器具・容器包装、おもちゃ及び洗浄剤)」に対して寄せられた御意見について
- 資料3-6 食品、添加物等の規格基準(昭和34年12月厚生省告示第370号)の一部改正に係る貿易の技術的障害に関する協定に基づく国際貿易機関通報(WTO-TBT通報G/TBT/N/JPN/144)について寄せられたコメントについて

資料3 **参考** 厚生労働科学研究費補助金食品安全確保研究事業 食品用器具・容器包装等の安全性確保に関する研究（平成13年度～15年度 総合研究報告書）

資料4-1 諮問書（写）

資料4-2 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会表示部会報告について

資料4-3 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会表示部会食品表示調査会報告について

資料4-4 遺伝子組換えアルファに係る食品健康影響評価の結果の通知について

資料4-5 遺伝子組換え表示対象品目見直しに対して寄せられたコメントについて

資料4-3 <参考> 第22回食品の表示に関する共同会議配付資料（抜粋）

<報告資料>

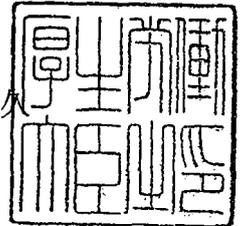
報告資料1 鶏コクシジウム感染症（アセルブリナ・テネラ・マキシマ・ミチス）混合生ワクチンに係る食品中の残留基準の設定について

報告資料2 特定保健用食品に係る新開発食品調査部会の審議結果について

厚生労働省発食安第0311001号
平成 1 7 年 3 月 1 1 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

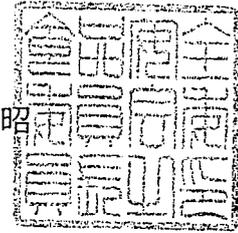
ナタマイシンの食品添加物としての指定の可否について



府食第 460 号
平成 17 年 5 月 6 日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



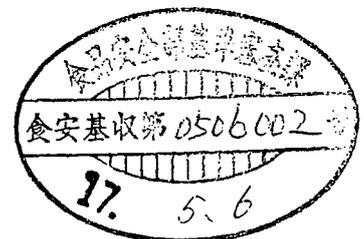
食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 10 月 20 日付け厚生労働省発食安第 1020001 号をもって、貴省より当委員会に対し意見を求められたナタマイシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、審議結果をまとめたものは、別添のとおりです。

記

ナタマイシンの ADI を 0.3 mg/kg 体重/日と設定する。



ナタマイシンを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果

1 はじめに

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、かび及び酵母の生育を特異的に阻害する。

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・チーズ^{※1}等の表面処理用として使用が認められており、最大量で 1 mg/dm² 表面 (1 dm²=100 cm²) で、かつ 5 mm の深さで存在しないこととされている。米国ではチーズへの使用が認められており、使用量は最終製品で 20 ppm 以下とされている。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。

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¹⁾、2001 年の WHO Food Additive Series: 48 において、ADI に変更のないことが確認されている²⁾。

2 背景等

厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、① JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物 46 品目については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。これに該当するナタマイシンについては、指定の要請もあったことから、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである (平成 15 年 10 月 20 日、関係書類を接受)。

注 1 ハード、セミハード及びセミソフトチーズとは、Codex のチーズ一般規格の表示にある特定規定に従う物性を有するもので、細菌熟成のものをいう。一般的な形態は円形又は長方形であり、ワックス若しくはフィルム等により、その製品特性に適した包装がなされている。

3 添加物指定の概要

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、今般、ナタマイシンについて、ハード、セミハード・チーズに、チーズの表面積 100 平方 cm 当たり 1 mg 以下、かつ当該チーズの深さ 5 mm の部位で存在してはならない旨規定し、JECFA や日本薬局方等の規格を参考に規格を定めた上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

4 物理化学的性質等

名称：ナタマイシン（別名：ピマリシン）

英名：Natamycin、Pimaricin

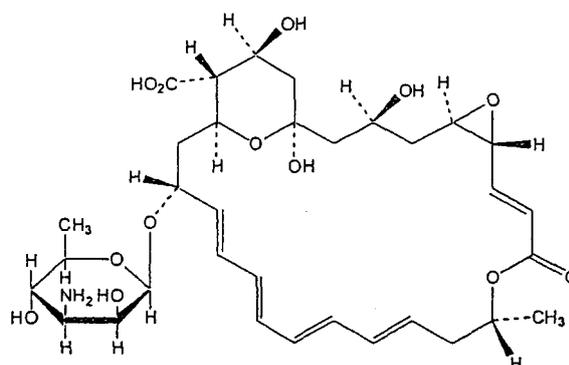
化学名：(1*R**,3*S**,5*R**,7*R**,8*E*,12*R**,14*E*,16*E*,18*E*,20*E*,22*R**,24*S**,25*R**,26*S**)-22-(3-Amino-3,6-dideoxy-β-D-mannopyranosyloxy)-1,3,26-trihydroxy-12-methyl-10-oxo-6,11,28-trioxatricyclo[22.3.1.0^{5,7}]octacos-8,14,16,18,20-pentaene-25-carboxylic acid

化学式：C₃₃H₄₇NO₁₃

分子量：665.7

CAS 番号：7681-93-8

性状：白～乳白色の結晶状粉末で、ほとんど無臭
有機溶媒（氷酢酸、ジメチルホルムアミドなど）に可溶、メタノールにやや溶解し、脂肪油、鉱油及び水にはほとんど不溶



ナタマイシンは、被覆剤との組み合わせ、あるいは噴霧／浸漬によりチーズ表面に使用される。

5 我が国の医療分野における使用状況

ナタマイシン（ピマリシン）は、我が国において、外用剤（5%点眼液及び1%眼軟膏）が医薬品として承認されており、角膜真菌症の治療に用いられる。

その他、ポリエンマクロライド系の類薬としては、ナイスタチン（内服）及びアムホテリシン B（内服、静注等）が使用されており、それぞれ、消化管カンジダ症、深在性感染症及び消化管におけるカンジダ異常増殖の治療に用いられる。

6 安全性に関する検討

(1) 毒性

①急性毒性

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌへの単回経口投与による LD₅₀ は 450～4,670 mg/kg 体重であった^{3), 4), 5)}。

②短期毒性

ラットにナタマイシン（50～70 mg/kg 体重/日）を5～10週間反復経口投与したところ、発育抑制はみられず、また血液学的及び病理組織学的な変化は認められなかった。150 mg/kg 体重/日の9週間反復投与では、多少の発育抑制がみられ、500 mg/kg 体重/日の投与では30%のラットが2週間以内に死亡した³⁾。

ラット（雌雄各20匹）にナタマイシン（0、125、500、2,000及び8,000 ppm（約0、10、45、190及び750 mg/kg 体重））を94～96日間混餌投与した結果、2,000及び8,000 ppm 投与群で発育が遅れ、摂餌量が減少したが、血液検査結果及び器官重量は正常範囲にあった⁵⁾。

ビーグル犬にナタマイシン（0、312、625、1,250及び5,000 ppm）を7週間混餌投与したところ、5,000 ppm 投与群で下痢、嘔吐及びほぼ完全な摂餌忌避が観察され、4日後に投与中止された。625及び1,250 ppm 投与群では下痢がみられたが、その頻度と重度は次第に減少した。1,250 ppm 投与群では摂餌忌避が発生した⁵⁾。

ビーグル犬（雌雄各2匹）にナタマイシン（0、375及び750 ppm（約0、12.5及び25 mg/kg 体重））を90日間混餌投与した結果、750 ppm 投与群で下痢によると思われるわずかな体重の減少及び平均摂餌量の減少がみられたが、これらの所見は毒性影響とは考えられなかった⁶⁾。

③長期毒性

ラット（雌雄各35～40匹）にナタマイシン（0、125、250、500、1,000及び8,000 ppm（0、18、38、75、142及び750 mg/kg 体重/日））を2年間（8,000 ppm 投与群については3ヶ月）混餌投与した。8,000 ppm 投与群では、3ヶ月経過後の平均体重及び摂餌量が対照群に比べ減少したが、特に有害反応はみられなかった。1,000 ppm 投与群で総摂餌量の減少と軽度の成長の遅れがあったが、連続した2世代で繁殖あるいは授乳能力に影響はなく、児の離乳時の平均体重は対照群に比べて低かった。500 ppm 以下の投与群では2年以上の反復投与に十分耐えた^{5), 7)}。

ビーグル犬（雌雄各3匹）にナタマイシン（0、125、250及び500 ppm）を2年間混餌投与した結果、250 ppm 投与群で1匹死亡し（投与とは無関係）、500 ppm 投与群の雄で初期の体重増加のわずかな減少がみられた。血液学的検査等に異常はみられず、ナタマイシン投与によると考えられる影響はみられていない⁵⁾。なお、試験中にジステンパーへの感染や妊娠が認められた。

④繁殖毒性

ラットにナタマイシン（0及び1,000 ppm）を混餌投与し、181及び223日後に交配させ、また、別のラットを48、184及び260日間投与後に交配させて得た児

に親と同じ飼料を与え、107 日齢で交配させた。ナタマイシン投与群の児は離乳時に対照群の児よりも平均体重が低かったが、54 交配組の試験結果では、妊娠及び哺育状態、出生率、生存児数は対照群と同じか上回った。本試験における児の異常発生は低かった⁸⁾。

ラットへのナタマイシン (0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日) の 11 週間混餌投与による 3 世代繁殖試験の 100 mg/kg 体重/日投与群で、死産児数の増加、出産児数の減少及び生後 21 日生存児数の低下がみられ、児の体重は F0 及び F1 の 2 産目の児 (F1b、F2b) 並びに F2 の 1 産目、2 産目の児 (F3ab) で減少した。5、15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群では生殖発生に及ぼす影響はみられなかった⁹⁾。

3 世代繁殖試験の F1 の 2 産目の児 (F2b) の 10 匹の雄ラットにナタマイシン無添加飼料を与え、成熟時にナタマイシン (0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日) を強制経口投与により 7 日間与え、2 匹の未処理の雌と交配させた。交配後 13 日で屠殺、検査した結果、着床数、生存及び死亡胚数に差はなく、繁殖能への影響を示す所見は得られなかった⁸⁾。

⑤催奇形性

ラット 3 世代試験の F1 の 2 産目の雌 (F2b) 20 匹を成熟後、未処理の雄と交配させた。当該雌に妊娠 6 ~ 16 日の間、強制経口投与により親動物と同用量のナタマイシン (0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日) を与え、妊娠 20 日に屠殺、検査したところ、妊娠数、生存数、死亡胎児数、胎児の内臓及び骨格所見に対照群との差はなかった⁹⁾。

雌ウサギ (各群 10 ~ 12 匹) に妊娠 6 ~ 18 日の間、強制経口投与によりナタマイシン (0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日) を与え、妊娠 29 日に検査した結果、母体、着床及び胎児所見に有害影響は検出されず、胎児の内臓及び骨格所見には対照群との差はなかった¹⁰⁾。

ダッチ・ウサギ (各群 15 匹) に妊娠 6 ~ 18 日間、強制経口投与によりナタマイシン (0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日) を与え、妊娠 29 日に検査した結果、母動物の一般状態、行動及び体重に影響はなく、妊娠所見、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数に統計的な差はみられなかった。15 mg/kg 体重/日投与群の生存胎児の平均体重は対照群より低かった。胎児の内臓所見には投与の影響はみられず、15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の胎児で過剰胸骨分節の発現頻度の上昇がみられたが、奇形の発現頻度の上昇は認められなかった¹¹⁾。

本試験で認められた骨格変異の発現率の上昇は、催奇形性を示す所見ではないが、無毒性量 (NOAEL) は 5 mg/kg 体重/日と考えられる。しかしながら、JECFA における評価²⁾ではウサギの難吸収性物質に対する腸管における特異な感受性及び抗生物質投与の妥当性も踏まえ、本試験結果から ADI を導くことは適切ではないとしている。

⑥発がん性

ラット（雌雄各 35 ～ 40 匹）にナタマイシン（0、125、250、500 及び 1,000 ppm（0、18、38、75 及び 142 mg/kg 体重/日））を 2 年間混餌投与した。2 年後の生存ラットは全投与群で 50%以上であった。1,000 ppm 投与群で、雌雄の平均体重は対照群に比べ約 10%減少し、摂餌量は、雄で最初の 1 年間で対照群より約 1 g/日、雌で 2 年間を通じて平均で約 1 g/日少なかった。ヘモグロビン、ヘマトクリット、総白血球数、白血球百分比及び器官重量に投与による影響はみられなかった。剖検における肉眼的検査及び顕微鏡検査では、腫瘍の発生増加あるいは他の病変発生の増加は認められなかった⁷⁾。

⑦一般薬理

イヌにナタマイシン（0、375 及び 750 ppm（約 0、12.5 及び 25 mg/kg 体重））を 90 日間混餌投与したところ、血液検査、尿検査、心電図、眼科学的検査、剖検及び顕微鏡検査において投与による影響はみられなかった⁶⁾。

⑧遺伝毒性

ナタマイシン及び Delvocid（水にナタマイシンを 50%懸濁した液）について、Rec-Assay あるいは復帰突然変異試験（S9mix の有無、0.2 mol/L までの亜硝酸塩との組み合わせで評価）が行われ、Delvocid に亜硝酸塩約 0.2 mol/L を添加した試験で軽微な陽性反応がみられたが、Delvocid の存在によるものではないとされた他、いずれも陽性反応は観察されていない^{12), 13)}。

ナタマイシン（0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日）を混餌投与したラット 3 世代試験で出生した F1、F2、F3 の雌雄各 5 匹にコルヒチン（1.0 mg/kg）を屠殺 3 ～ 4 時間前に投与し、骨髓細胞を用いて染色体標本を作製したところ、染色体異常の誘発は認められていない⁹⁾。

ナタマイシンの細菌（*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538））を用いた復帰突然変異試験（15 ～ 5,000 mg/plate）¹⁴⁾及びマウスリンパ腫 L5178Y アッセイによる遺伝毒性試験（7.8 ～ 96 mg/mL）¹⁵⁾において、S9mix の有無にかかわらず遺伝毒性は認められなかった。

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた染色体異常試験（S9mix 存在下：50 ～ 200 mg/mL、S9mix 非存在下：10 ～ 30 mg/mL）において、S9mix の有無にかかわらず構造異常は認められなかった。なお、ナタマイシン処理群では倍数体の発生頻度の増加が認められた¹⁶⁾。

以上のデータを総合的に判断すると、ナタマイシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

⑨ヒトにおける観察

ヒトへのナタマイシン（300 ～ 400 mg）の経口投与により、時折悪心、嘔吐

及び下痢が発生したが、末梢血液の変化は観察されなかった¹⁷⁾。

全身性糸状菌症の患者（10名）へのナタマイシン（25～1,000 mg/日）の13～334日間経口投与による臨床データが報告されている。32歳男性のケースでは、200～1,000 mg/日を投与したところ、血液検査、尿検査等では変化は認められず、800 mg/日以下で認められた副作用は軽度の下痢のみであった。ナタマイシンの600～1,000 mg/日の投与では悪心、嘔吐及び下痢が一様に発生するとされている¹⁸⁾。

⑩アレルギー試験

ナタマイシンの製造に平均5年間従事した作業員73名にアレルギー反応の履歴はなく、皮膚又は皮内投与を実施した71名にアレルギー反応は発生しなかった¹⁹⁾。湿疹患者102名での反復パッチ・テストで感作の可能性は示されなかった²⁰⁾。

⑪分解物の試験

擬似胃液、0.5%クエン酸及び尿中でナタマイシンの分解物(ナタマイシンに関連するテトラエンであり、主としてアグリコン2量体及び/又は脱炭酸化合物)が生成する^{21),22)}。約50%のナタマイシンが擬似胃液中で1時間で分解した²³⁾。

ア) 急性毒性

ナタマイシン懸濁液（1%又は5%）をクエン酸、光、水酸化ナトリウム、過酸化水素あるいは紫外線で処理したもの（分解率0～100%）のマウス腹腔内投与によるLD₅₀は、分解率0%のものは150～250及び170 mg/kg体重で、その他のもの（分解率5～100%）は200～800 mg/kg体重以上であった²⁴⁾。

ナタマイシンとその分解物（塩酸マイコサミン、アポナタマイシン、ジナタマイシノライドジオール）をマウスに腹腔内投与したところ、分解物のLD₅₀はいずれもナタマイシンよりも大きな値であった²⁵⁾。

イ) 短期毒性

ラット（雌雄各15匹）にナタマイシン（500 ppm）又は酸分解ナタマイシン（5%溶液（約14%の活性が残るまで0.5%クエン酸に懸濁したもの））を98日間混餌投与したところ、死亡はなく、体重増加、血液学的検査、腎及び肝重量及び器官の顕微鏡検査に投与による影響はみられなかった²⁶⁾。

ラットへのナタマイシン（0.5及び5%）懸濁液で処理した（25 mL/1,000 cm² チーズ）チーズ（フレッシュ及びオールド・チーズ）の7週間給餌では、心臓、脾臓、腎臓及び肝臓の重量は投与の影響を受けなかったが、投与群の肺と胸腺は対照群よりも小さく、高用量（360 ppm投与）群で副腎の重量がやや増加した。肉眼的及び顕微鏡的観察からは投与に起因するとみられる差はなかった²⁷⁾。

ウ) 遺伝毒性

アポナタマイシン、ジナタマイシノライドジオール及び塩酸マイコサミンについて Rec-Assay あるいは復帰突然変異試験が行われ、遺伝毒性は認められていない^{12), 13)}。

(2) 体内動態

ラットへの¹⁴C-ナタマイシン (50 mg/kg 体重) 経口投与後の分布を測定した結果、大部分は消化管に存在し、肝・腎・脂肪にかすかな分布が認められた。この結果はナタマイシンの吸収はわずかで、大部分が未吸収のまま糞中に排泄されることを示している。一方、放射活性は胃・小腸・結腸には検出されたが、抗生物質活性は結腸には検出されなかったことから、ナタマイシンは盲腸と結腸の菌叢によって非活性物質に分解されると考えられた²⁾。

正常及び胆管結紮ラットに放射能ラベルしたナタマイシン (10 mg/kg) を経口投与した結果では、ほとんどの放射活性 (93 ~ 103%) は糞中に回収され、尿中排泄は正常動物では $1.98 \pm 0.51\%$ で、胆管結紮ラットでは正常動物より総排泄量当たり約 5% 多く尿中に排泄された。0.1 及び 1 mg/kg 投与の場合も同様の結果であった。これらのことから、吸収は 5 ~ 7% 以下で、約 90% のナタマイシンが吸収されずに糞中に排出されると考えられた。薄層クロマトグラフによる分析では、胃と腸のナタマイシンは、ほとんどが未変化体であったが、盲腸では急速な分解により親水性の高い物質がつくられていた。なお、10 mg/kg の分解物を腹腔内投与した場合、投与放射能の約 60% が尿中から回収された²⁸⁾。

ナタマイシンをチーズのプラスチック被覆剤中に 0.75 ~ 0.88 mg/kg 含むもの、ゼラチン・カプセル中に 1.00 ~ 1.03 mg/kg 含むもの、又は 1% デンプン溶液に 0.95 ~ 1.0 mg/kg 含むもののイヌへの経口投与では、大部分の放射能が 24 時間以内に糞中に排泄され、尿中へは投与量の 4% 以下であった。¹⁴C-ナタマイシン (5 mg) の静脈注射では、ほぼ等量のナタマイシンが糞と尿で測定された。これは吸収されたナタマイシンが胆汁排泄されることを示している²⁾。

ヒトのボランティアにナタマイシンを経口投与後、尿サンプルの汚染によるとされる初期の偶発的な陽性結果を除き、尿中にナタマイシンは検出されなかった²⁹⁾。また、18 名のボランティアに 125 ~ 500 mg のナタマイシンを経口投与したところ、血清中にナタマイシンは検出されなかった³⁰⁾。

(3) 微生物の耐性^{注 2)}

ナタマイシンは、ポリエーテル系抗生物質であり、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、メンブレン-ポリエー

注 2 一般に、環境条件や化学物質などに対する抵抗性。抗生物質に対する細菌の抵抗力など。

合体を形成し、細胞膜に歪みを生じさせ膜機能を障害することにより、細胞内の原形質成分が漏出し、生育阻害を生じさせる。そのため、細胞膜にステロールを含有している真菌に対しては、抗菌活性を有するが、細胞膜にステロールを含有しない細菌又は放線菌には不活性である³⁰⁾。なお、ある種の皮膚糸状菌は耐性を有するとの報告やナタマイシンを含有する培地から *Aspergillus nidulans* のピマリシン耐性変異株が選択されたとの報告³¹⁾がある。一方、10年以上にわたり食品製造においてナタマイシンの使用による耐性菌問題は存在しないとの報告もある³²⁾。また、臨床上的使用において耐性が発生したという記録はない。

ポリエチレンマクロライド系のナタマイシン、ナイスタチン及びアムホテリシン B の間の交差耐性^{注3}を示唆する報告もある³³⁾が、一般にナタマイシンは、アムホテリシン B 及びナイスタチンに交差耐性を示さないとされている^{2), 34), 35)}。

耐性に関して、ナタマイシンの使用により真菌の耐性を選択することはまれであり、かつ、耐性が選択されたとしても、細胞膜の脆弱化が生じ、耐性真菌が通常環境において生育することは容易ではないと考えられる。また、現在医療現場で用いられている類薬との交差耐性について、医療上問題となったというような報告は得られていない。

7 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

ナタマイシンは胃腸でほとんど吸収されず、動物試験において認められた唯一の有害な影響は、摂餌量の減少及び体重増加抑制である。イヌはラットよりも感受性が高いと考えられ、イヌにおいてこれらの影響は 10 mg/kg 体重/日の投与量レベルでみられた。ヒトでは穏やかな胃腸症状が約 5 mg/kg 体重/日で認められる。繁殖毒性、催奇形性、発がん性及び遺伝毒性の適切な試験において有害な反応は示されていない。分解物については、食品中で生成する物質が胃の酸性状態で生成される物質と同一であることが示唆されることから、ナタマイシン投与による試験の結果は、分解物の作用も反映している。また、アレルギー反応の報告もない。

以上から、JECFA は 1976 年の第 20 回会合¹⁾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 体重と設定している。また 2001 年の WHO Food Additive Series: 48³⁹⁾において、ADI に変更のないことが確認されている。

耐性については、第 20 回会合報告 (付記 4)³⁶⁾において、以下のとおり考察されている。

ナタマイシンは主に外用の抗真菌薬として使われており、まれに消化管カンジ

注3 ある薬物に対して形成された耐性が、他の薬物にもみられること。

ダ症の治療に経口で用いられるが、細菌に対して抗菌活性を示さず、通常の腸内細菌叢へも影響は示さない。水に不溶であって、消化管から吸収されない。アレルギー反応について報告はない。

医療用の抗生物質を食品へ使用することに関する問題点は、以下のとおり。

- (1) 抗生物質（特にテトラサイクリン又はストレプトマイシン等）が経口摂取された場合、腸内細菌叢に対して、高レベルな耐性菌を出現させ、治療薬としての効果が失効すること。
- (2) 特定グループ（テトラサイクリン系等）のある抗生物質がそのグループの他の抗生物質に対して交差耐性を伴うこと。
- (3) 抗生物質及び耐性を選択しやすい薬物に対する耐性を同時に伝達すること（多剤耐性）。
- (4) 非病原性のものから病原性を有するグラム陰性菌に耐性を伝達し、抗生物質の有効性を減弱させること。

ナタマイシンでは、これらの影響は、わずか、又は全くみられない。ナタマイシンは細菌のコントロールには使われておらず、まれにわずかにかび及び酵母に耐性を生じさせるが、これは選択によるものである。

ポリエン抗真菌薬間の交差耐性は比較的まれであり、特にナタマイシンへの耐性が関連のポリエン系に対する耐性を伴うことはめったにない。ナイスタチン及びアムホテリシンの交差耐性が観察されているが、ナタマイシン耐性株の *in vitro* における選択はそのような交差耐性は伴っていない。

細菌間の耐性の伝達は、異なる細胞膜を持っている酵母及びかびでは起こらない。

通常の医療用抗生物質の食品への使用についての異議は、ナタマイシンにはほとんど適合しないことは明らかである。

(2) EU 食品科学委員会 (SCF) における評価³⁷⁾

SCF は、ヒトや動物用の医薬品に用いられる抗生物質は、一般に食品に使うべきではないと強く主張しており、その理由は JECFA（第 20 回会合報告書）によるものと同様である。SCF は、ウサギを用いた催奇形性試験、ラットを用いた多世代繁殖試験、ナタマイシンの長期試験及び分解物についての 90 日間試験を含めた入手可能な毒性データを検討し、チーズ及びソーセージへのナタマイシンの現在の使用に関しては、適切であり問題はないとしている。ナタマイシンも主要な分解物も消化管から吸収されず、ナタマイシンがヒトの腸内細菌叢に重要な影響を与えるという証拠はなく、ナタマイシンの微生物学的特性に関して、SCF は J.C.Gould 教授にアドバイスを受け、次のような結論を受け入れた。

- (a) 抗菌域が比較的狭い。
- (b) 突然変異による高度耐性株の出現は認められていない。
- (c) ポリエン系を用いて治療を受けた患者において、耐性が生じたというこ

とは示されていない。

(d) ポリエン系抗生物質との交差耐性は非常に限られている。

(e) 真菌の集団中における耐性株の分布は認められていない。

SCF は、ポリエン系に対する実験的な耐性は真菌では容易には生じず、通常環境において生じた変異株が生育することは困難であるとしており、以下のように結論している。

1 ナタマイシンのヒト用医薬品としての使用は、限られてはいるが重要であるので、一般的に使用される添加物や食料品として受け入れられない。

2 好気性条件で熟成されたナチュラルチーズ（セミハード）全体のリンド^{注4}の表面処理としての使用及び市場に出る前に熟成が必要なある種のソーセージのケーシングへの使用は、以下の条件で受け入れられる。

(i) 本物質は最終製品にのみ適用される。

(ii) 市販時の食品中のナタマイシン残存量は、ケーシングやリンドの表面に対して 1 mg/dm^2 ($1 \text{ dm}^2 = 100 \text{ cm}^2$) を超えず、5 mm 以上の深さに存在しない。

3 これらの食品のケーシングへのナタマイシンの使用は適切な表示によって明確に示されなければならない。

4 治療用途の範囲が著しく増大した場合には、この立場の見直しを行うべきである。

(3) 欧州医薬品審査庁 (EMA) における評価³⁸⁾

1998 年における EMA における評価では、イヌ 2 年間反復投与毒性試験の結果に基づき、NOAEL を 250 ppm (6.25 mg/kg 体重/日) とし、安全係数 100 を適用して ADI を 0.06 mg/kg 体重/日と評価している。

動物種	試験期間	投与方法	投与量	NOAEL	備考
ヒト (全身性糸状菌症)	13-334 日間	経口	25 ~ 1,000 mg/日	200 mg/日 (体重 60 kg として 3 mg/kg/日)	JECFA (1976) ADI= 0.3 mg/kg/日
イヌ	2 年間	混餌	0、125、250、500 ppm	250 ppm (6.25 mg/kg/日相当)	EMA (1998) ADI= 0.06 mg/kg/日

8 一日摂取量の推計等

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

注 4 チーズの熟成により生じるチーズ外面を覆う低水分の半閉鎖性の層

給表³⁹⁾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)。

9 評価結果

ナタマイシンは消化管からはほとんど吸収されず、動物試験において認められた体重増加抑制を伴う摂餌量の低下は、本物質の難吸収性及び腸管での局所性の刺激に基づく下痢に起因するものと考えられる。また、本物質は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられ、発がん性も認められない。

本物質の分解物について、食品中で生成する分解物は胃の酸性条件下で生成する分解物と同様であると考えられ、分解物を用いた試験から有害影響はないものと考えられる。

ヒトについては、経口投与による臨床データが存在し、600 mg/ヒト/日以上で悪心、嘔吐及び下痢が一様に認められており、ナタマイシンの摂取による主な毒性影響は、動物試験で認められた所見と同様、消化管への影響であると考えられる。

なお、イヌを用いた 90 日間及び 2 年間反復投与試験には、明らかな飼育環境上の問題が認められ、また、ウサギを用いた催奇形性試験において認められた所見は、催奇形性を示す所見ではないことやウサギの腸管への影響の感受性等を考慮すると、これらの試験結果から ADI を設定することは適切ではないと考えられる。

JECFA では、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 体重と設定しており、2001 年には ADI に変更のないことが確認されている。

以上から、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。

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	ヒトにおける観察
(投与方法)	経口投与
(NOAEL 設定根拠所見)	消化管への影響 (悪心、嘔吐、下痢)
(NOAEL)	200 mg/ヒト/日 (3 mg/kg 体重/日)
(安全係数)	10

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、我が国では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障害することにより、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、一般細菌やウイ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、耐性菌が選択されたとしても、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）としての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。

【引用文献】

- 1) Joint FAO/WHO Expert Comittie on Food Additives. Toxicological Evaluation of certain food additives (1976).
- 2) NATAMYCIN (WHO Food Additives Series 48/2001 資料).
- 3) Struyk AP, Hoette I, Drost G, Waisvisz JM, van Eek T, Hoogerheide JC. Pimaricin, a new antifungal antibiotics. In: Antibiotics Ann: 878-885 (1957-1958). Medical Encyclopedia, Inc., New York.
- 4) Anonymous. Data on cheese. Summary of the results of acute and chronic toxicity tests. Unpublished report from Royal Netherlands Fermentation Ind. Delft, The Netherlands, submitted to the WHO (1965).
- 5) Levinskas GJ, Ribelin WE, Shaffer CB. Acute and chronic toxicity of pimaricin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1966) 8: 97-109.
- 6) Eeken CJ, Aboulwafa MJE, Birtwhistle RDR, Hall DWR. Three months study in dogs of the toxicity of natamycin by addition to the food. Gb documentation archive no 12.401 (1984).
- 7) Levinskas GJ, Bushey C, Kinde ML, Stackhouse DW, Vindone LBl. Two-year feeding to rats. Unpublished report from the Central Medical Dept., American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1963).

- 8) Levinskas GJ. Successive Generation Studies. Unpublished report from the Central Medical Dept., American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1963).
- 9) Cox GE, Bailey DE, Morgareidge K. Unpublished report (No.1-1052) from Food and Drug Research Laboratories Inc., submitted to the WHO (1973).
- 10) Bailey DE, Morgareidge K. Teratogenicity test with pimaricin. Unpublished report (No.1-1052) from Food and Drug Research Laboratories Inc., submitted to the WHO (1974).
- 11) Knickerbocker M. Tetralogic evaluation of pimaricin in dutch belted rabbits. Food and Drug Research Laboratories Study nr 5906 (Gb documentation archive nr 11.095) (1979).
- 12) Khoudokormoff B. Potential carcinogenicity of some food preservatives in the presence of traces of nitrite. *Mutat. Res.* (1978) 53: 208-209.
- 13) Khoudokormoff B. Short-term microbial tests on mutagenicity of natamycin and its products of degradation. (Gb Documentation archive nr 10.545) (1983).
- 14) Dillon DM. Natamycin: Testing for mutagenic activity with Salmonella typhimurium TA1535, TA1537, TA1538, TA98 and TA 100. (1992) IRI Project No. 753474. Inveresk Research International Report No. 9280.
- 15) Riach CG, Willington SE. Natamycin: Mouse Lymphoma mutation assay. (1993) IRI Project No. 753495. Inveresk Research International Report No. 9284.
- 16) Leddy IA. Natamycin: Chromosomal aberrations assay with Chinese hamster ovary cells in vitro. (1993) IRI Project No. 753500. Inveresk Research International Report No. 9282.
- 17) WHO Technical Report Series No. 430, 1969, the 12th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.
- 18) Newcomer VD, Sternberg TH, Wright ET, Reisner RM, McNall EG, Sorensen LJ. The treatment of systematic decrease with orally administered pimaricin: Preliminary report. *Ann. NY. Acad Sci.* (1960) 89: 240-246.
- 19) Malten KE. Report of an investigation concerning possible allergic side effects of pimaricin in humans. Unpublished report from the Instituut voor Geneeskunde en Maatschappij, Nijmegen, submitted to the WHO by Gist-Brocades NV, Delft, The Netherlands (1967).
- 20) Malten KE. Report on investigation into possible sensitizing side effects of pimaricin in human beings. Unpublished report from the Instituut voor Geneeskunde en Maatschappij, Nijmegen, submitted to the WHO by Gist-Brocades NV, Delft, The Netherlands (1968).
- 21) Brick H. Natamycin (pimaricin). New high-molecular decomposition products with intact lactone-ring. Unpublished report submitted to the WHO by Gist-Brocades NV, Delft, The Netherlands (1975).

- 22) Brick H. Natamycin (review article); Analytical profiles of drug substances (1981) 10: 513-561.
- 23) Morgenstern AP, Muskens GJAM. Further data on the toxicity of the decomposition products of pimarinin. Unpublished report submitted to the WHO by Gist-Brocades NV, Delft, The Netherlands (1975).
- 24) Ottens H. Unpublished report submitted to the WHO by Royal Netherlands Fermentation Industries, Delft, The Netherlands (1965).
- 25) van Eeken CJ, Wubs W. (1-11-76) Acute intraperitoneal toxicity of natamycin and its decomposition compounds in Mice. Project7904 (Gb documentation archive no 15.465) (1976).
- 26) Hutchison EB *et al.* Acid-degrade pimarinin: ninety-day repeated feeding to rats. Unpublished report by American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1966).
- 27) Wieriks J. Pimarinin on cheese: a toxicity test of 7 weeks in rats. Unpublished report from KNGFS-Research of the by Royal Netherlands Fermentation Industries submitted to the WHO (1966).
- 28) Meier AM, Hespe W. Het metabolisme van pimarinine in rat. II: Onderzoek naar de resorptie, ontleding in maagdarmkanaal en elimineer met behulp van pimarinine-¹⁴C (Gb documentation archive no 20.504) (1979).
- 29) van Wijk L. De excretie met de urine van oraal ingenomen pimarinine. (Gb documentation archive no 7409) (1967).
- 30) Raab WP. Natamycin (pimarinin). Its properties and possibilities in medicine. Georg Thieme Publishers, Stuttgart (1972).
- 31) Ziogas BN, Sisler HD, Kusby WR. Sterol content and other characteristics of pimarinin-resistant mutants of *Aspergillus nidulans*. Pesticide Biochem. Physiol. (1983) 20: 320-329.
- 32) Khoudokormoff B, Petru M. On the possible development of antibiotic resistance amongst by American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1974).
- 33) Athar MA, Winner HI. The development of resistance by *Candida* species to polyene antibiotics *in vitro*. *J. Med. Microbiol.* (1971) 4: 505-517.
- 34) Sorensen LJ, McNall EG, Sternberg TH. The development of strains of *Candida albicans* and *Coccidioides immitis* which are resistant to amphotericin B. In: Antibiotics Ann:920-923. Medical Encyclopedia, New York, NY (1959).
- 35) Hejzlar M, Vymola F. Comparative study of pimarinin and fungicidin activity *in vitro*. *J. Hyg. Epidem. (Praha)* (1970) 14: 211.
- 36) Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series No.599 Twentieth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1976) (Annex 4: Notes on the use of therapeutic and antimicrobial substances in food).
- 37) Report of the Scientific Committee for Food of Natamycin (Opinion expressed 31

October 1979).

- 38) NATAMYCIN SUMMARY REPORT (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit EMEA/MRL/342/98-FINAL) February 1998.
- 39) 食料需給表 平成 13 年度、農林水産省総合食料局 (平成 15 年 3 月)

ナタマイシン安全性試験結果

毒 類	投与期間	供試動物	動物数 /群	投与量又は 餌中濃度	結果 〈NOAEL 又は LOAEL〉	文献 No.
急性 毒性	単回	マウス			LD ₅₀ : 1,500 mg/kg 体重	4
	単回	ラット			LD ₅₀ : 1,500 mg/kg 体重	
	単回	ラット			LD ₅₀ : 雄 2,730 mg/kg 体重、雌 4,670 mg/kg 体重	5
	単回	モルモット			LD ₅₀ : 450 mg/kg 体重	3
	単回	雄ウサギ			LD ₅₀ : 1,420 mg/kg 体重	5
	単回	イヌ			LD ₅₀ : 1,000 mg/kg 体重	4
短期 毒性	5-10 週間	ラット		50~70 mg/kg 体重/ 日	発育、血液学的又は病理組織組織学的に影響なし。 〈NOAEL : 70 mg/kg 体重/日〉	3
	9 週間	ラット		150 mg/kg 体重/日	多少の発育抑制がみられた。 〈LOAEL : 150 mg/kg 体重/日〉	
	2 週間	ラット		500 mg/kg 体重/日	30%のラットが死亡した。 〈LOAEL : 500 mg/kg 体重/日〉	
	94-96 日間	ラット	雌雄各 20	0、125、500、2,000、 8,000 ppm (約 0、10、45、190、 750 mg/kg 体重/日)	2,000、8,000 ppm 投与群で発育の遅れ、摂餌量の減少。血液検査、器官重量は正常範囲内。 〈NOAEL : 45 mg/kg 体重/日〉	5
	7 週間	イヌ		0、312、625、1,250、 5,000 ppm (体重の記載なし)	5,000 ppm 投与群で下痢、嘔吐、摂餌忌避のため4日で中止。1,250 ppm 投与群で摂餌忌避。625、1,250 ppm 群で下痢がみられた。	6
	90 日間	イヌ	雌雄各 2	0、375、750 ppm (約 0、12.5、25 mg/kg 体重/日)	750 ppm 投与群で下痢によると思われるわずかな体重、平均摂餌量の減少がみられた。 〈NOAEL : 25 mg/kg 体重/日〉	
長期 毒性	2 年間 (8,000 ppm 群は3ヶ月)	ラット	雌雄各 35~40	0、125、250、500、 1,000、8,000 ppm (0、18、38、75、 142、750 mg/kg 体重 /日)	8,000 ppm 投与群で3ヵ月後の体重及び摂餌量が減少したが、特に有害反応はなかった。1,000 ppm 投与群で総摂餌量の減少と軽度の緩やかな成長の遅れがあった。500 ppm 以下の投与量では、ラットは2年以上の反復投与に耐えた。 〈NOAEL : 75 mg/kg 体重/日〉	5 7
	2 年間	イヌ	雌雄各 3	0、125、250、500 ppm (体重の記載なし)	500 ppm 投与群の雄で初期の体重増加のわずかな減少がみられた。血液学的検査等に異常はみられていない。	5
繁殖 毒性	多世代	ラット	F0 : 雌 10、雄 5、	0、1,000 ppm	投与群の児は離乳時に対照群の児よりも平均体重が低かった。	8
	11 週間	ラット	雄 10、 雌 20	0、5、15、50、100 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日投与群で、死産児数の増加、出産児数の減少及び生後 21 日生存児数の低下がみられ、児の体重は F0、F1 の 2 産目の児 (F1b、F2b) 並びに F2 の 1、2 産目の児 (F3ab) で減少した。〈NOAEL : 50 mg/kg 体重/日〉	9
	7 日間	ラット	雄の世代試験の F2) 10、雌 1 処理 2	0、5、15、50、100 mg/kg 体重/日	着床数、生存及び死亡胚数に差はなく、繁殖能への影響を示す所見は得られなかった。 〈NOAEL : 100 mg/kg 体重/日〉	8

試験	投与期間	供試動物	動物数/群	投与量又は餌中濃度	結果 (NOAEL 又は LOAEL)	文献 No.
催奇形性	妊娠6～15日	ラット	雌6世代試験のF2) 20	0、5、15、50、100 mg/kg 体重/日	妊娠数、生存数、死亡胎児数、胎児の内臓及び骨格所見に対照群との差はなかった。 (NOAEL : 100 mg/kg 体重/日)	9
	妊娠6～18日	ウサギ	雌各 10～12	0、5、15、50 mg/kg 体重/日	母体、着床及び胎児所見有害影響は検出されず、胎児の内臓及び骨格所見に対照群と差はなかった。 (NOAEL : 50 mg/kg 体重/日)	10
	妊娠6～18日	ウサギ	雌各 15	0、5、15、50 mg/kg 体重/日	15、50 mg/kg 体重/日投与群の胎児で過剰胸骨分節の発現頻度の上昇がみられたが、奇形の発現頻度の上昇は認められなかった。 (NOAEL : 5 mg/kg 体重/日)	11
発がん性	2年間	ラット	雌雄各 35～40	0、125、250、500、1,000 ppm (0、18、38、75、142 mg/kg 体重/日)	1,000 ppm 投与群の雌雄で平均体重が対照群に比べて約 10%減少した。剖検における肉眼的検査及び顕微鏡検査では、腫瘍の発生増加あるいは他の病変発生の増加は認められなかった。 (NOAEL : 75 mg/kg 体重/日)	7
一般薬理	90日間	イヌ	雌雄各2	0、375、750 ppm (約 0、12.5、25 mg/kg 体重/日)	血液検査、尿検査、心電図、眼科学的検査、剖検及び顕微鏡検査において投与による影響はみられなかった。	6
ヒトにおける観察			不明	300～400 mg/ヒト/日	時折悪心、嘔吐及び下痢が発生。末梢血液の変化は観察されなかった。	17
			2,500 以上	不明	刺激感受性又は有害反応なし。	
			不明	400 mg/ヒト/日～	600 mg/日以上で一時的な悪心又は鼓腸。	
	13～180日間	(全身性糸状菌症患者)	10	50～1,000 mg/ヒト/日	600～1,000 mg/ヒト/日の投与で悪心、嘔吐、下痢が一樣に発生。	18
遺伝毒性	Rec-Assay (Kada) インキュベーション 24時間 (37°C)	<i>Bacillus subtilis</i> , H17 由来 M45 変異株		1% 0.5 µL/paper disk	ナタマイシン分解物 (0.5%) も含め、陰性であった。	12
	Rec-Assay (Kada) インキュベーション 24時間 (37°C)	<i>Bacillus subtilis</i> , H17 由来 M45 変異株		0.1～1.0% 50 µL/paper disk	ナタマイシン分解物 (0.5%) も含め、paper disks によるスポットテストで陰性であった。	13
	Ames インキュベーション 1又は2日間 (37°C)	TA98, TA100, TA1535, TA1538 WP2np WP1uvrA		0.04～1.0% (50%懸濁液)	S9mix 有無にかかわらず変異原性は示さなかった。	13
		ラット	雌雄各 5 (3世代試験の子)	3世代試験の投与量 : 0、5、15、50、100 mg/kg 体重/日	屠殺 3～4 時間前にコルヒチン 1.0 mg/kg を投与。染色体異常の誘発は認められなかった。	9

試験	投与期間	供試動物	動物数 /群	投与量又は 餌中濃度	結果 (NOAEL 又は LOAEL)	文献 No.
	Ames	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	/	15~5,000 µg/plate	S9mix の有無にかかわらず、変異原性は認められなかった。	14
		マウスリンパ腫 LS178Y	/	7.8~96 µg/mL	S9mix の有無にかかわらず、遺伝毒性は認められなかった。	15
	染色体異常試験	CHO 細胞	/	S9mix 存在下： 50~200 µg/mL、 S9mix 非存在下： 10~30 µg/mL	S9mix の有無にかかわらず、ナタマイシンが染色体構造異常を誘発するという証拠は得られなかった。ナタマイシン処理群では倍数体の発生頻度が増加した。	16

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

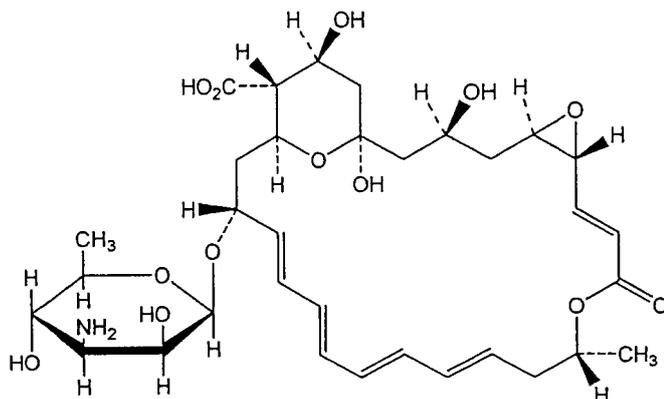
1. 品目名：ナタマイシン

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。

$$\frac{2\text{mg}}{100(\text{cm}^2) \times 0.5(\text{cm}) \times 1(\text{g}/\text{cm}^3)} = 50(\text{g}) = 40\text{mg}/\text{kg}$$

(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、一般細菌やウイ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

(別紙2)

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)

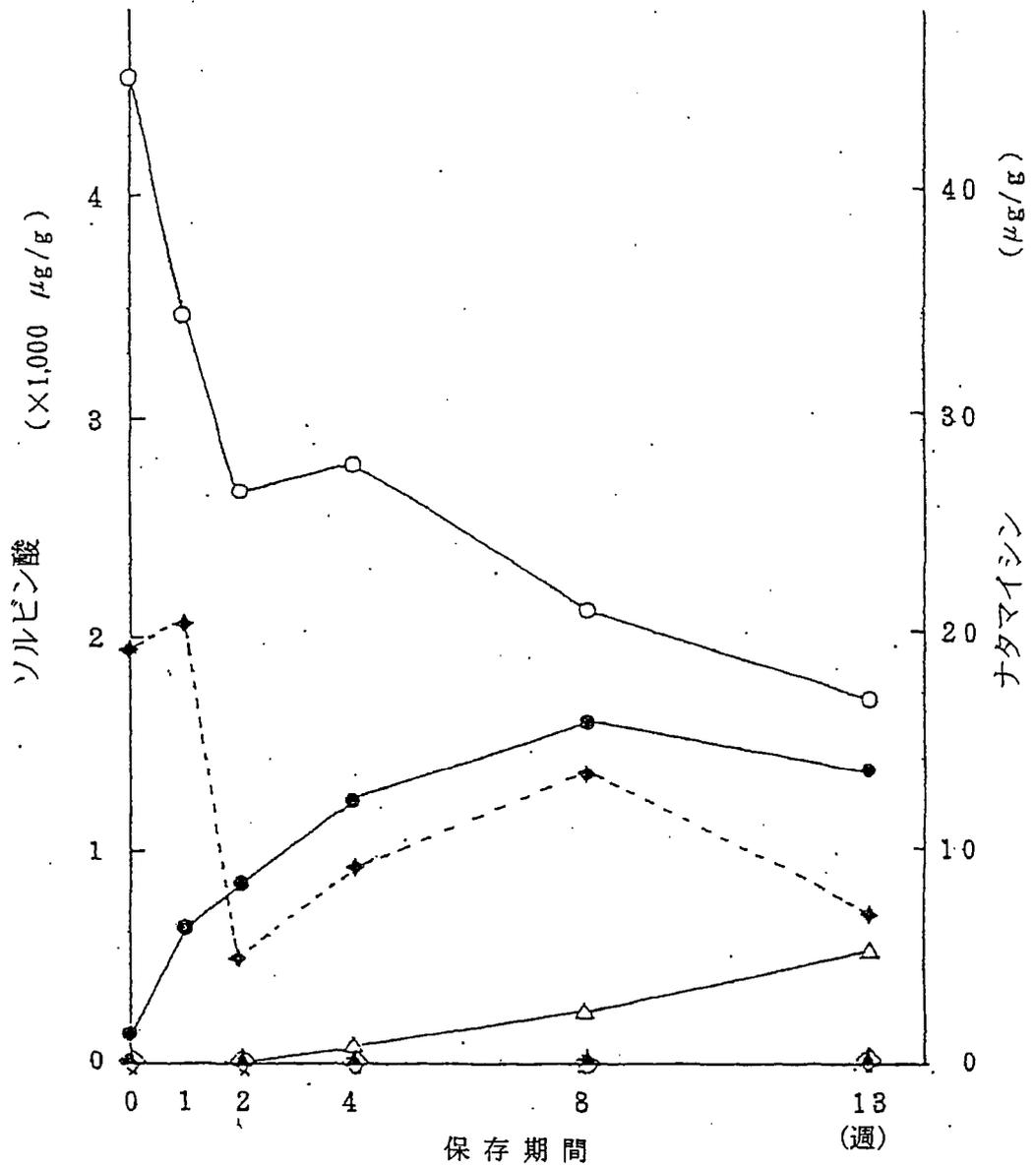
処理方法	測定部位	実験場所	貯蔵期間(週)						
			0	1	2	4	8	13	
浸漬法	ソルビン酸 20%溶液	表面	A社	4411	3753	2600	2863	2157	1800
		B社			3110	2733	2761	2164	1595
	中心	A社	ND	ND	ND	47	257	568	
		B社			ND	3	50	221	498
	ナタマイシン 0.2%溶液	表面	A社	19.3	30.7	5.7	7.0	14.8	7.4
		B社			11.8	4.0	9.7	7.9	6.2
中心	A社	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
	B社			ND	ND	ND	ND		
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	
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)



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

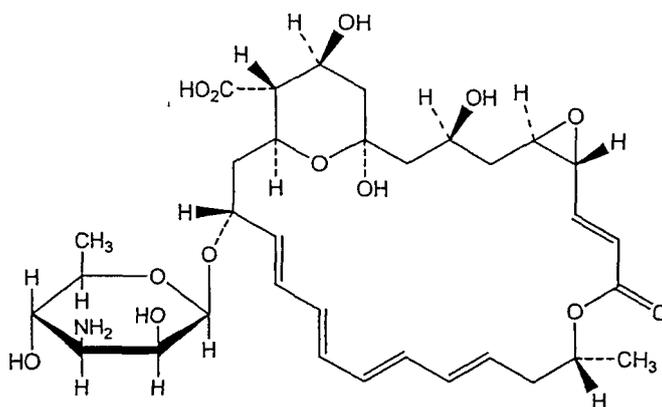
- 表面 (0-5 mm)
- 5-10 mm
- △—△ 中心部

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}]octacos-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 $[\alpha]^{20}_D = +243 \sim +295^\circ$ (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、「 $+250 \sim +295^\circ$ 」と規定されているが、JPでは「 $+243 \sim +259^\circ$ 」
と規定されていることから、本規格では「 $+243 \sim +295^\circ$ 」を採用
した。なお、FCCでは「 $+276 \sim +280$ 」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°C 、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く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える。

(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。

(参考)

食品安全委員会におけるご意見・情報の概要等

1. 実施期間 平成17年2月24日～平成17年3月23日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通
4. 御意見・情報の概要及びそれに対する添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>抗生物質を食品添加物に指定すべきではない。理由は以下のとおり。</p> <p>(1) EU 食品科学委員会 (SCF) における評価中「ヒトや動物用の医薬品に用いられる抗生物質は、一般に食品に使うべきではない」との考え方に同意する。わが国においても、食品衛生法に基づく「食品・添加物の規格基準」において「食品は、抗生物質を含有してはならない」と定めている。これは「細菌の耐性獲得、モニリア症の発現等考慮すべき問題を含んでいるとともに、抗生物質の使用法、防腐的効果等についても今後の研究にまたなければならないので、抗生物質を食品に添加使用する場合には極めて慎重を期する必要があると考え、今回とりあえずこれらのものを食品に添加使用することを全面的に禁止した(昭和31年公衆衛生局長通知)」という理由による。昭和31年にすでに耐性菌出現が危ぶまれており、今日まで、その危険が取り除かれたという科学的証拠はない。ただ単に、耐性菌出現の報告がないとか、耐性は獲得しないであろうなどという希望的観測に止まっている。</p>	<p>頂いた御意見にはリスク管理に関するものも含まれることから、該当部分については、担当のリスク管理機関である厚生労働省にも転達いたします。</p> <p>なお、リスク評価に関する部分についての回答は以下のとおりです。</p> <p>(1) 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、経口で摂取したとしても、消化管から体内にほとんど吸収されない物質です。また、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、一般細菌やウイ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、また、本品の使用により真菌の耐性を選択することは、まれであり、かつ、耐性が選択されたとしても、細胞膜の脆弱化が生じ、耐性真菌が通常環境において生育することは容易ではないと考えられます。</p> <p>当調査会は、EU 同様、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とした上で、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判断しました。</p>

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>(2) わが国において、チーズ用に使用を限るほど安全性に問題のある食品添加物を指定する必要性はない。外国から抗生物質使用チーズを輸入するためだけに必要とされている食品添加物にすぎず、わが国の消費者には何の利益もない。</p> <p>(3) したがって指定のために ADI を設定する必要もないが、仮に ADI を設定するのであれば、限りなく 0 に近い数値を設定すべきである。むしろ EMEA における評価に従い、イヌの 2 年間反復投与毒性試験の結果を用いて、ADI は 0.06 mg/kg とするべきである。評価に用いられた資料は非常に古く、予防的取り組み方法を採用し、もっとも小さい ADI (0.06) を採用することこそ科学的かつ合理的な方法である。</p> <p>(4) 現在食品安全委員会では、動物用医薬品・飼料添加物の耐性菌問題を審議中である。このような時期に、抗生物質を食品添加物として指定しようとする事自体、時代錯誤も甚だしいと言わざるをえない。本評価指針は、OIE の指針を参考に作成されたもので、食品添加物の評価に用いられるべきものではない。</p>	<p>(2) ナタマイシンは、マイコトキシンを産生する有害な真菌 (<i>Penicillium</i> 属、<i>Aspergillus</i> 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ものと承知しておりますが、ナタマイシンの添加物としての必要性、指定の可否の検討については、当委員会の役割ではなく、当委員会における審議結果を受け厚生労働省が行うこととなります。</p> <p>(3) ご指摘のイヌを用いた 2 年間反復投与試験については、明らかな飼育環境上の問題が認められること等から、本試験結果から ADI を設定することは適切ではないと判断したものです。</p> <p>一方、ヒトにおいては、経口投与による臨床データが存在し、ナタマイシン摂取による主な毒性影響は、動物試験で認められた所見と同様、消化管への影響であると考えられることから、JECFA における評価と同様、ヒトのデータに基づき、ADI を設定したところです。</p> <p>なお、他のリスク評価機関において評価され設定された ADI について、数値の大小のみを比較し議論することは、科学的な評価とは言えないと考えます。</p> <p>(4) ナタマイシンの添加物としての指定の可否の検討については、当委員会における審議結果を受け厚生労働省が行うこととなります。</p> <p>ご指摘の「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」については、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌についての評価指針ではあり、食品添加物はその対象として想定されていませんが、基本的考え方等については、参考にしつつ、個別データに基づき総合的に評価を行ったものです。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>(5) 消費者が、チーズの周囲を切り取って捨てるなどの行動をとる場合、抗生物質がたやすくゴミに混入し、ゴミに含まれる雑菌に耐性突然変異が誘起され耐性菌が出現することもありうるが、そのような状況は考慮されていないと思われる。</p>	<p>(5) 当調査会で行った食品健康影響評価は、食品添加物としてのナタマイシンが食品の摂取を通じてヒトの健康に及ぼす影響について評価を行ったものです。</p>
2	<p>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。</p> <p>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。すなわち、食品衛生法が定める「食品一般の成分規格」の「1. 食品は抗生物質を含有してはならない」に続くただし書きに、食品添加物としては初めて該当する事例になる。食品中の抗生物質の残留には多くの消費者が不安を抱いている。こうした新たな規制変更の際には、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示した上で、広く国民の意見を求めるべきである。</p>	<p>今般、厚生労働省より評価依頼があったナタマイシンについては、第4回、第14回、第17回の計3回にわたり当調査会において、慎重に審議を行ったところです。</p> <p>ナタマイシンのリスク評価は、国際的にも一般の食品添加物と同様の手法により行われており、当調査会においても通常の手法に基づき審議を行ったところです。</p> <p>また、JECFA 及び EU 食品科学委員会においても議論されている耐性に関しては、当調査会においても、微生物の専門家から御意見を伺うなど慎重に審議を行ったところであり、1-(1)の回答のとおり、現時点で得られている知見から判断して、耐性菌出現による医療上の問題を生じるなど安全性上の問題を生じることはないと考えます。</p> <p>なお、ご指摘の抗生物質の規制変更の考え方及び管理手法については、リスク管理に関する事項と考えられますので、担当のリスク管理機関である厚生労働省にも転達いたします。</p>
3	<p>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。</p> <p>ナタマイシンについては、耐性菌に関する情報が現時点では十分に揃っていない。</p> <p>ナタマイシンと同じくポリエンマクロライド系抗生物質であるアムホテリシン B に対しては、近年耐性菌の増加が指摘されている (Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> (2002) 49: 7-10 等)。また、アムホテリシン B とナタマイシンとの交差耐性に関しては「ある」「ない」双方の報告があり、現時点でまだ十分な知見が得られ</p>	<p>当専門調査会の審議においては、モニタリングの必要性の有無についても検討した結果、1-(1)の回答に記載した微生物学的な評価や海外における長年にわたる使用経験を踏まえ、現時点では積極的にモニタリングを行う必要はなく、状況に応じて対応すべきと判断したものです。</p> <p>また、ご指摘のありましたアムホテリシン B の耐性に関しては、Ellis らの論文では、<i>C. albicans</i> 等のいくつかの真菌で耐性選択の報告があるが、これらのほとんどの真菌は臨床的にはほとんどみられないもので</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>ているとは言えない。ナタマイシンの場合、動物用医薬品として、さらにヒトの抗真菌症治療薬として使用される抗生物質であり、食品添加物としての使用に対しては、対象食品がチーズに限定されるとしても、特に慎重な対応が求められる。</p> <p>わが国でナタマイシンの使用を認めるならば、事前に耐性菌出現の確認のためのモニタリング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ている。「新たに知見が得られた場合には、必要に応じて」ではなく、添加物として指定する段階から実施する必要があると考える。耐性菌が広がってしまってから検討するのでは手遅れである。</p>	<p>あり、臨床において重要なファクターではないとされています。</p> <p>また、一般にナタマイシンは、アムホテリシンB及びナイスタチンに交差耐性を示さないとされています。</p> <p>なお、リスク管理に関する事項でもあることから、担当のリスク管理機関である厚生労働省にも転達いたします。</p>
4	<p>ADI の設定根拠があいまいであり、追加試験が必要であると考えている。</p> <p>貴委員会ではナタマイシンの ADI を JECFA と同様な考え方にもとづき、0.3 mg/kg 体重/日と導いているが、この根拠になっているのは、わずか 10 名の真菌症患者における所見データであり、無作用量を 200 mg/kg と判定するデータとしてはきわめて不十分であると考えている。しかも、この論文では、200 mg/kg/日を 24 日間服用した患者や 50～250 mg/kg/日を 13 日間服用した患者の場合にも同様な臨床症状が記載されている。この点にも注目して評価したのか。EU の EMEA ではこのヒトのデータは評価できないとしてイヌの 2 年間反復投与毒性試験からナタマイシンの ADI を設定している。確かに、このイヌの試験にも不備があるため、設定の根拠としては十分といえないが、既存のデータに基づいて ADI を設定するのであれば、安全確保の立場からもイヌのデータを採用すべきである。</p> <p>また、安全係数にも問題がある。上述したように信頼性に乏しいデータを ADI 設定の根拠とする場合、最近では追加安全係数を採用するのが一般的になっていると思われる。</p> <p>ADI は最新の明確なデータに基づいて設定されるべきであり、例えばナイシンの場合などは、貴委員会として「ADI 設定のための追加試験として 90 日間の反復投与試験を要求する」という結論になっている。その一方で、ナタマイシンについては、「内容的に不十分ではあるが、ヒトのデータがあるからそれを採用する」ということにはなり得ないと考える。</p>	<p>今回 ADI の設定根拠としたヒトへの経口投与による臨床データについて、著者は 600 mg/ヒト/日以上で悪心、嘔吐及び下痢が一様に認められているとしており、また、1976 年の第 20 回 JECFA 会合においても同様の評価がなされていることから、当調査会として、無毒性量 (NOAEL) は 200 mg/ヒト/日としたところです。</p> <p>ADI については、ヒトの毒性試験データが得られていない場合には、複数の動物試験を実施し、最も低い無毒性量又は無影響量に安全係数を乗じて算出する方法が一般的に採用されていますが、ヒトで十分な試験データが得られている場合には、そのデータを優先的に採用することが一般的です。</p> <p>ナタマイシンの場合、ヒトにおける観察結果を精査した結果、ヒトにおける無毒性量が示され、また認められた所見は動物試験でみられたものと同様、消化管への影響であったことから、ヒトのデータを根拠に設定することが妥当であると判断し、また、安全係数についても、個体差 (10) を安全係数として適用することで十分な安全域が確保できるものと考えます。</p> <p>なお、1998 年の欧州医薬品審査庁における評価の後に、JECFA において 2001 年に再評価が行われていますが、ADI に変更がないことが確認されています。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>ナタマイシンについても適切な安全性試験の追加を要求すべきである。</p>	
5	<p>厚生労働省に対し、諸外国におけるナタマイシンのチーズへの使用実態等について調査を要請し、有用性などの情報も的確に把握した上での健康影響評価を実施すべきであると考えます。</p> <p>貴委員会として「食品健康影響評価」を実施する上でも、チーズ製造における技術的な面での必要性の有無や使用実態、国内での有用性といった視点は重要な要素の一つであると思われるので、厚生労働省に対して、諸外国におけるナタマイシンのチーズへの詳しい使用実態等について調査を要請し、有用性などの情報を的確に把握すべきであると考えます。</p> <p>ナタマイシンに限ったことではないが、平成14年7月に「国際的な整合性」に照らして選定された46品目の食品健康影響評価については、機械的に作業を進めるのではなく、国際的な食文化やその相違などについても国民にわかりやすく示し、理解を得ながら進めるべきであると考えます。</p>	<p>今般、厚生労働省から提出されている資料は、食品添加物の指定等に係るガイドラインである平成8年3月22日付厚生省生活衛生局長通知「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」に基づき作成されたものと承知しています。</p> <p>当調査会において、ナタマイシンが食品の摂取を通じてヒトの健康に及ぼす影響について評価を行いました。その評価に十分な資料が添付されていたと考えています。</p> <p>ナタマイシンの食品添加物としての有用性及び必要性の検討については、当委員会の役割ではなく、当委員会における審議結果を受けた厚生労働省が行うことになっており、担当のリスク管理機関である厚生労働省にも転達いたします。</p>

(参考) 当省の考え方(案)

ナタマイシンは、平成14年7月、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において了承された基本方針に従い、国が主体的に指定の検討を行うものとして了承された46品目のリストに記載されております。

具体的には、①FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)で一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて、国際的に必要性が高いと考えられる添加物については、事業者等の要請がなくとも、国が主体的に指定に向けた検討を行うこととしました。これらの条件を満たす食品添加物について、国が主体的に指定の検討を行うことについては、公開の場で議論され、その作業の進捗については、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会において報告を行っております。

ご指摘のとおり、ナタマイシンは、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。」と規定している抗生物質に該当いたしますが、今般、食品添加物としての指定にあたり、当該規定の例外とされている農業、動物用医薬品又は飼料添加物であって残留基準が定められているものと同様に例外に位置づけることとしております。食品添加物として指定することに関する管理の手法等については、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会における公開での審議や厚生労働省へのパブリックコメントの回答1のとおりです。

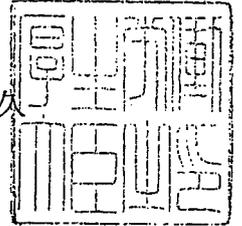
なお、厚生労働省では、食品添加物を含め食品安全に係る施策について国民とのリスクコミュニケーションを積極的に推進していく必要があると考えております。今後ともいただいたご意見を参考にし、意見交換会の開催やホームページ等を通じた情報提供に努め、リスクコミュニケーションの推進に努めて参ります。



厚生労働省発食安第0426003号
平成 1 7 年 4 月 2 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

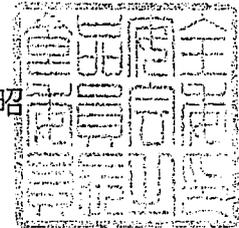
アセトアルデヒドの食品添加物としての指定の可否について



府食第716号
平成17年7月21日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年11月21日付け厚生労働省発食安第1121001号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められたアセトアルデヒドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

アセトアルデヒドは、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。



アセトアルデヒドを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

アセトアルデヒドは、フルーツ様の香気を有し、果実及びフルーツジュース (0.2~230 ppm)、野菜 (0.2~400 ppm)、乳製品 (0.001~76 ppm)、パン (4.2~9.9 ppm) 等の食品に天然に含まれている^{1),2)}。また、茶及びソフトドリンク (0.2~0.6 ppm)、ビール (0.6~24 ppm)、ワイン (0.7~290 ppm)、蒸留酒 (0.5~104 ppm) 等の飲料にも含まれている²⁾。欧米では、清涼飲料 (平均使用量: 5.05 ppm)、キャンディー (平均使用量: ハード 9.29 ppm、ソフト 3.26 ppm) 等、様々な加工食品に香りを再現するため添加されている³⁾。

2. 背景等

厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般この条件に該当する香料の成分として、アセトアルデヒドについて評価資料がまとまったことから、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである (平成 15 年 11 月 21 日、関係書類を接受)。

なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称: アセトアルデヒド

英名: Acetaldehyde

構造式:



化学式: C_2H_4O

分子量: 44.1

CAS 番号: 75-07-0

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性の結果が報告されている⁴⁾が、酵母を含め真核生物においては多くの試験系において陽性の結果が報告されている。

動物個体を用いる試験系では、吸入による DNA 鎖切断⁵⁾、腹腔内投与による姉妹染色分体交換試験⁵⁾、腹腔内投与によるげっ歯類を用いた小核試験⁶⁾で陽性の結果の報告がある。一方、

腹腔内投与による生殖細胞の小核試験において陰性との報告もある⁵⁾。

なお、変異原性そのものを示す知見ではないものの、ヒトにおけるアルコール摂取によるアセトアルデヒドのDNA付加体形成について調べたところ、血中の顆粒球及びリンパ球で付加体の形成が認められたとの報告がある⁷⁾。

(2) 反復投与

雄のWistarラットへの11週間反復飲水投与試験(24匹、0、120、500 mg/kg体重/日)において、500 mg/kg体重/日では肝臓の小胞性脂肪滴変性等が認められたが、120 mg/kg体重/日投与群では影響は認められなかった⁸⁾。無毒性量(NOEL)は、120 mg/kg体重/日と考えられている。

Wistarラットへの飲水投与4週間反復投与試験(0、25、125、625 mg/kg体重/日)において、625 mg/kg体重/日投与群の雄で、腎重量が有意に増加した。625 mg/kg体重/日投与群において、前胃の粘膜肥厚がみられ、そのうち雌1例のみ組織学的に乳頭状過形成を示した⁹⁾。NOELは、125 mg/kg体重/日と考えられている。

(3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)ではラット吸入試験(0、750、1,500、3,000 ppm(11ヵ月後から1,000 ppmに減量)、6時間/日、5日/週、最長27ヵ月間)で鼻粘膜に、ハムスター吸入試験(2,500 ppm~1,650 ppmに減量、7時間/日、5日/週、52週間)で喉頭にがんの発生が認められる¹⁰⁾ため、グループ2B(ヒトに対して発がん性があるかもしれない)に分類されている⁵⁾。なお、本試験は、通常の食品添加物の評価として実施される経口投与試験ではなく、吸入試験である。

SDラットへの飲水投与一生涯発がん性試験(50、250、500、1,500、2,500 mg/L)¹¹⁾において、雌の50 mg/L及び雌雄の2,500 mg/L群で悪性腫瘍の発生が増加した。本試験において、総悪性腫瘍数の増加が認められているが、認められた腫瘍は散発的で、用量相関性及び標的性がみられないことから、発がん性の評価に当たっては参考データとする。

(4) 催奇形性

経口投与による試験データは見当たらない。

なお、経口投与以外の試験について以下のような報告があるが、これらは参考データとする。

ラットによる催奇形性試験(妊娠8-15日、50、75、100、150 mg/kg体重/日、腹腔内投与)において、すべての投与群で胚死亡及び奇形の発現の増加が認められた¹²⁾。

マウスを用いた催奇形性試験(妊娠7-9日、約31、62 mg/kg体重/日、静脈内投与)において、用量に依存した胚死亡及び奇形の増加がみられた^{10)、13)}。

マウスを用いた単回(妊娠6、7又は8日)あるいは反復(妊娠6-8日又は7-9日)静脈内投与による催奇形性試験(2%溶液0.1 ml/匹/日)において、奇形胎児の発現が認められている^{10)、14)}。

(5) その他

①内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

- ②神経毒性に関し、エタノール溶液の投与による幼若ラットの脳内におけるアセトアルデヒドのタンパク付加体の生成が確認されている¹⁵⁾が、タンパク付加体についての生物学的影響に関しては今後の研究の課題であり、現段階での判断はできないとされている¹⁶⁾。

5. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ 19,211 μg 及び 9,618 μg ^{3), 17)}。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 9,618 から 19,211 μg の範囲にあると想定される。なお、米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の4倍との報告がある¹⁸⁾。

6. 安全マージンの算出

11 週間反復投与試験成績から得られる NOAEL 120 mg/kg 体重/日と、推定摂取量 (9,618~19,211 μg /ヒト/日) を日本人平均体重 (50 kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.192~0.384 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 313~625 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質及びその代謝産物は生体成分と同一物質であり、主な代謝産物は酢酸であり、さらに二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排泄され、クラス I に分類される¹⁷⁾。

8. JECFA における評価

JECFA では、1997年に飽和脂肪族非環式鎖状一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、クラス I に分類され、NOAELは125 mg/kg体重/日 (ラット) が採用されている。推定摂取量 (9,700~11,000 μg /ヒト/日*) は、クラス I の摂取許容量 (1,800 μg /ヒト/日) を上回るが、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため香料としての安全性の問題はないとされている¹⁷⁾。

* JECFAにおける評価に用いられた推定摂取量

9. 「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」に基づく評価

本物質は、Ames 試験では陰性であったものの、その他の遺伝毒性試験等において陽性の結果が得られていることから、定性的には遺伝毒性を有するものと考えられる。また、クラス I に分類され、11 週間反復投与試験に基づく安全マージン (313~625) は、適切な安全マージン 1,000 を下回り、想定される推定摂取量 (9,618~19,211 μg /ヒト/日) は、クラス I の摂取許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を超えている。

10. その他

アセトアルデヒドは水にも油にも極めて溶けやすく、経口で容易に吸収されるが、初回通過

効果によって大部分が肝臓で代謝、若しくは肝細胞の膜表面タンパクとの結合等により除去されることから、循環血中に入る量は極めて少ない。また一部は、食道粘膜、胃、結腸¹⁹⁾といった消化管内でもアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により代謝される⁸⁾。ALDH によるアセトアルデヒドから酢酸への代謝は、フリーラジカル又は他の毒性を有する中間代謝物の生成を伴うものではなく²⁾、ALDH 以外にもアルデヒド酸化酵素等による代謝といった別ルートも存在する²⁰⁾。

なお、ALDH は、成人のみでなく胎児及び幼児においても肝臓等で認められ^{21), 22), 23), 24)}、ヒト胎児の肝臓におけるアルデヒド酸化能は、成人の約 1/10~1/5 に相当するとの報告がある²⁵⁾。

アセトアルデヒドの生体内生成量については、測定に大きなばらつきがあるものの、正常人の血中濃度として 1.3 μM ²⁶⁾ 及び 3.9 μM ²⁷⁾ 程度のアセトアルデヒドが検出されるとの報告がある。過大な見積もりではあるが、わが国におけるアセトアルデヒドの一日当たりの想定される推定摂取量 (約 19 mg/ヒト/日) を一度に摂取し、かつ摂取したアセトアルデヒドが 100% 吸収され、また初回通過効果による代謝を受けずに体内に分布したとしても、血中濃度は 14 μM を超えることはないと考えられる。しかしながら、香料として使用される量 (濃度) 程度のアセトアルデヒドを含む食品を日常の食生活において摂取する状況は、この仮定とは大きく異なり、実際には、経口摂取したアセトアルデヒドの全てが直接体内に吸収されることはなく、消化管及び肝臓の ALDH 等で大部分が酢酸に代謝されると考えられる。

なお、ヒトのデータではないものの、哺乳類のアセトアルデヒドの代謝 (酸化) 速度は、肝臓 1 g あたり 0.75 $\mu\text{mol/分}$ との報告²⁾ もあり、ヒトでも同様とすると成人の肝臓 (約 1 kg) の処理能力は 750 $\mu\text{mol/分}$ (約 33 mg/分) であり、例え前述のような摂取状況 (約 19 mg/日を一度に摂取し、かつ 100% 吸収されるとした場合) であったとしても、肝臓において 1 分以内に代謝されると考えられ、初回通過効果によって循環血中に入る量は極めて少ないと考えられる。ちなみに、推定摂取量 (約 0.38 mg/kg 体重/日) の約 24 倍に相当する約 9 mg/kg 体重のアセトアルデヒドを雄ラットの胃内に一度に投与した後の全身循環血液中アセトアルデヒドの最高濃度は 10 μM 以下であった⁸⁾。

なお、ALDH の遺伝的多型性とアルコール代謝との関連が報告されており、日本人では ALDH II 型欠損のヒトが多いことが知られている。ALDH II 型の欠損により、アルコール感受性が高いヒトの場合は、感受性が低いヒトと比較して血中アルデヒド濃度が上昇しやすい可能性はあるが、別の代謝経路が補完的に働く^{20), 28)}ものと考えられる。

1.1 評価結果

アセトアルデヒドは、高用量の吸入暴露により発がん性を示す。Ames 試験では陰性であったものの、その他の遺伝毒性試験等において陽性の結果が得られていることから、定性的には遺伝毒性を有するものと考えられるが、今後は定量的評価も必要となろう。なお、発がん標的臓器における遺伝毒性に関する試験データは得られていない。

また、本物質の想定される推定摂取量はクラス I の摂取許容量を超えており、11 週間反復投与試験に基づく安全マージンは適切な安全マージン 1,000 を下回っている。

しかしながら、

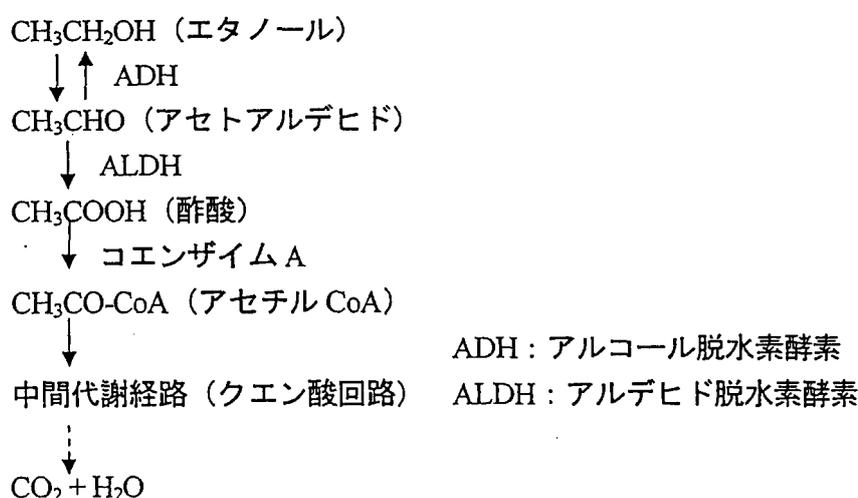
- ・ 吸入試験の用量は、想定されるヒトの暴露量より高いレベルであり、認められた発がん性

は細胞毒性の強いアセトアルデヒドの直接暴露によるものと推定される。

- ・ 本物質は、果物や酒類など日常の食品から摂取しており、その量は香料として意図的に添加されて摂取する量よりも多いと想定される。
- ・ 食品として摂取していると想定される量のレベルでは、消化管粘膜にあるアルデヒド脱水素酵素 (ALDH)により酢酸へと代謝を受けたり、タンパク質との結合により除去されること、また、たとえ消化管から吸収されたとしても肝臓における初回通過効果により大部分が代謝され、全身循環血中にはほとんど入らないと考えられる。
- ・ 本物質は生体成分であり、長年欧米における使用実績があり、香料としての使用による健康被害の報告はない。
- ・ JECFA では、本物質はクラス I に分類され、推定摂取量はクラス I の摂取許容量を上回るが、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため香料としての安全性の問題はないと評価されている。

以上を総合的に判断すると、アセトアルデヒドは、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

(参考) アセトアルデヒドの主要な代謝経路²⁾



【引用文献】

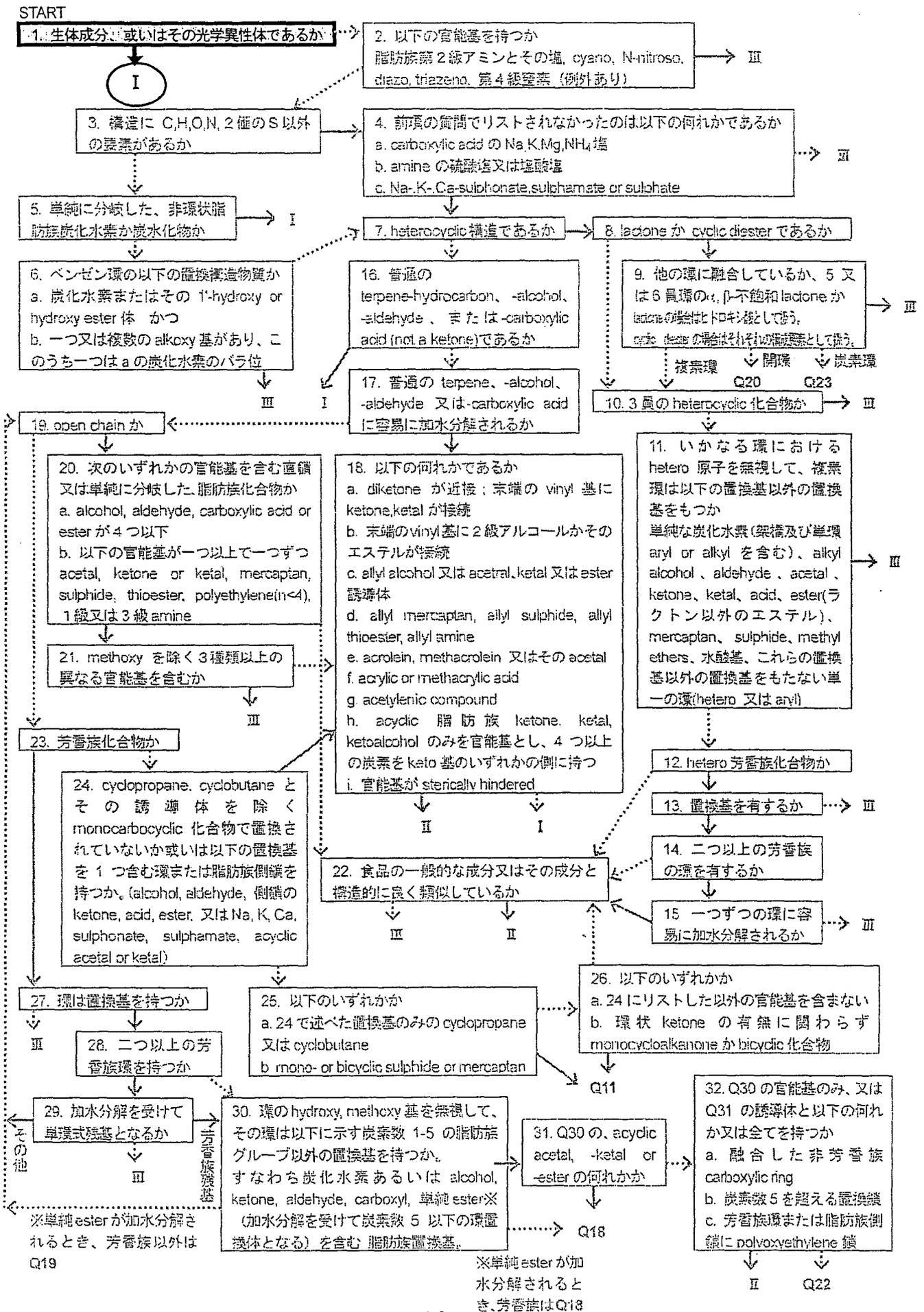
- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Cantox Health Sciences International. Toxicity and risk assessment of acetaldehyde exposure from cosmetic products (2003)
- 3) RIFM/FEMA database Material information on acetaldehyde (非公表)
- 4) Dillon DM, McGregor DB, Combes RD, Zeiger E. Detection of mutagenicity in Salmonella of some aldehydes and peroxides. *Environ. Mol. Mutagen.* (1992) 19(suppl. 20): 15.

- 5) IARC (1999) vol 71, pg 319.
- 6) Ozawa S, Kimura Y, Hitotsumachi S. Acetaldehyde induces micronuclei in mice administered intraperitoneally. *Mam. Mutagen. Study Group Community* (1994) 2: 33-34.
- 7) Fang JL, Vaca CE. Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis*. (1997) 18: 627-632.
- 8) Matysiak-Budnik T, Jokelainen K, Karkkainen P, Makisalo H, Ohisalo J, Salaspuro M. Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats. *J. Pathol.* (1996) 178: 469-474.
- 9) Til HP, Woutersen RA, Falke HE. Short-term (4-week) oral toxicity study with acetaldehyde and formaldehyde in rats. (1986) Final report. Report No. V 86.588/250160. CIVO Institutes tno.
- 10) IARC (1985) vol 36, pg 101.
- 11) Soffritti M, Belpoggi F, Lambertini L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2002) 982: 87-105.
- 12) Padmanabhan RN, Sreenathan RN, Shamer S. Studies on the lethal and teratogenic effects of acetaldehyde in the rat. *Cong. Anom.* (1983) 23: 13-23.
- 13) O'Shea KS, Kaufman MH. The teratogenic effect of acetaldehyde: implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *J. Anat.* (1979) 128: 65-76.
- 14) O'Shea KS, Kaufman MH. Effect of acetaldehyde on the neuroepithelium of early mouse embryos. *J. Anat.* (1981) 132: 107-118.
- 15) Hamby-Mason R, Chen JJ, Schenker S, Perez A, Henderson GI. Catalase mediates acetaldehyde formation from ethanol in fetal and neonatal rat brain. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* (1997) 21: 1063-1072.
- 16) WHO (1995) Environmental Health Criteria 167.
- 17) 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40
- 18) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12: 27-56.
- 19) Yin S-J, Liao C-S, Lee Y-C, W C-W, J S-W. Genetic polymorphism and activities of human colon alcohol and aldehyde dehydrogenases: no gender and age differences. *Alcohol Clin. Exp. Res.* (1994) 18: 1256-1260.
- 20) Nakao LS, Kadiiska MB, Mason RP, Grijalba MT, Augusto O. Metabolism of acetaldehyde to methyl and acetyl radicals: in vitro and in vivo electron paramagnetic resonance spin-trapping studies. *Free Radic. Biol. Med.* (2000) 29: 721-729.
- 21) Zorzano A, Herrera E. Decreased in vivo rate of ethanol metabolism in the suckling rat. *Alcohol Clin. Exp. Res.* (1989) 13: 527-532.
- 22) WHO IPCS Environmental Health Criteria 167 (1995) (抜粋)
- 23) Yoshida A, Shibuya A, Dave V, Nakayama M, Hayashi A. Developmental changes of aldehyde dehydrogenase isozymes in human livers: mitochondrial ALDH₂ isozyme is expressed in fetal livers. *Experientia.* (1990) 46: 747-750.
- 24) Stewart MJ, Malek K, Crabb DW. Distribution of messenger RNAs for aldehyde dehydrogenase 1, aldehyde dehydrogenase 2, and aldehyde dehydrogenase 5 in human tissues. *J. Investig. Med.* (1996)

- 44: 42-46.
- 25) Pikkarainen PH. Aldehyde-oxidizing capacity during development in human and rat liver. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* (1971) 49: 151-156.
- 26) Lynch C, Lim CK, Thomas M, Peters TJ. Assay of blood and tissue aldehydes by HPLC analysis of their 2,4-dinitrophenylhydrazine adducts. *Clin. Chim. Acta.* (1983) 130: 117-122.
- 27) Fukunaga T, Sillanaukee P, Peter Eriksson CJ. Problems involved in the determination of endogenous acetaldehyde in human blood. *Alcohol Alcohol.* (1993) 28: 535-541.
- 28) Yoshida A, Huang I-Y, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1984) 81: 258-261.

香料構造クラス分類 (アセトアルデヒド)

YES : → , NO :→



平成 17 年 7 月 21 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 4 月 26 日付け厚生労働省発食安第 0426003 号をもって厚生労働大臣から諮問されたアセトアルデヒド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。

アセトアルデヒドの食品添加物の指定に関する部会報告書

1. 品目名：アセトアルデヒド
Acetaldehyde
別名：Ethanal
[CAS 番号：75-07-0]

2. 構造式、分子式及び分子量



分子式及び分子量 C₂H₄O 44.05

3. 用途
香料

4. 概要

アセトアルデヒドは、フルーツ様の香気を有し、果実及びフルーツジュース、野菜、乳製品、パン等の食品に天然に含まれている。また、茶及びソフトドリンク、ビール、ワイン、蒸留酒等の飲料にも含まれている。

5. 諸外国での使用状況

欧米では、清涼飲料、キャンディー等、様々な加工食品に香りを再現するため添加されている。

6. 食品安全委員会における評価結果

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11月21日付け厚生労働省発食安第1121001号により食品安全委員会あて意見を求めたアセトアルデヒドに係る食品健康影響評価については、平成17年1月14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：

「アセトアルデヒドは、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。」

なお、その詳細については、次のように取りまとめられている。

「アセトアルデヒドは、高用量の吸入暴露により発がん性を示す。Ames試験では陰性で

あったものの、その他の遺伝毒性試験等において陽性の結果が得られていることから、定性的には遺伝毒性を有するものと考えられるが、今後は定量的評価も必要となろう。なお、発がん標的臓器における遺伝毒性に関する試験データは得られていない。

また、本物質の想定される推定摂取量はクラス I の摂取許容量を超えており、11 週間反復投与試験に基づく安全マージンは適切な安全マージン 1,000 を下回っている。

しかしながら、

- ・ 吸入試験の用量は、想定されるヒトの暴露量より高いレベルであり、認められた発がん性は細胞毒性の強いアセトアルデヒドの直接暴露によるものと推定される。
- ・ 本物質は、果物や酒類など日常の食品から摂取しており、その量は香料として意図的に添加されて摂取する量よりも多いと想定される情報がある。
- ・ 食品として摂取していると想定される量のレベルでは、消化管粘膜にあるアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により酢酸へと代謝を受けたり、タンパク質との結合により除去されること、また、たとえ消化管から吸収されたとしても肝臓における初回通過効果により大部分が代謝され、全身循環血中にはほとんど入らないと考えられる。
- ・ 本物質は生体成分であり、長年欧米における使用実績があり、香料としての使用による健康被害の報告はない。
- ・ JECFA では、本物質はクラス I に分類され、推定摂取量はクラス I の摂取許容量を上回るが、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため香料としての安全性の問題はないと評価されている。

以上を総合的に判断すると、アセトアルデヒドは、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。」

7. 摂取量の推定

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ 19,211 μg 及び 9,618 μg ^{3), 17)}。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 9,618 から 19,211 μg の範囲にあると想定される。なお、米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の 4 倍との報告がある¹⁸⁾。

8. 新規指定について

本物質を食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(1) 使用基準案

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(2) 成分規格案

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙2のとおり。)

(3) その他

食品添加物の表示については、食品衛生法第19条により食品中に移行しない加工助剤等一部のものを除きすべて当該添加物を含む旨がわかるよう「物質名」表示することが義務付けられている。香料については、「食品の製造又は加工の工程で、香気を付与又は増強するため添加される添加物及びその製剤」と定義され、一括名である「香料」または「合成香料」と記載することにより「物質名」の表示に代えることができるとされている。

(別紙1)

アセトアルデヒド

Acetaldehyde

Ethanal



C₂H₄O

分子量 44.05

Acetaldehyde [75-07-0]

含量 本品は、アセトアルデヒド (C₂H₄O) 99.0%以上を含む。

性状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法の液膜法により測定し、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) 屈折率 $n_D^{20} = 1.330 \sim 1.334$

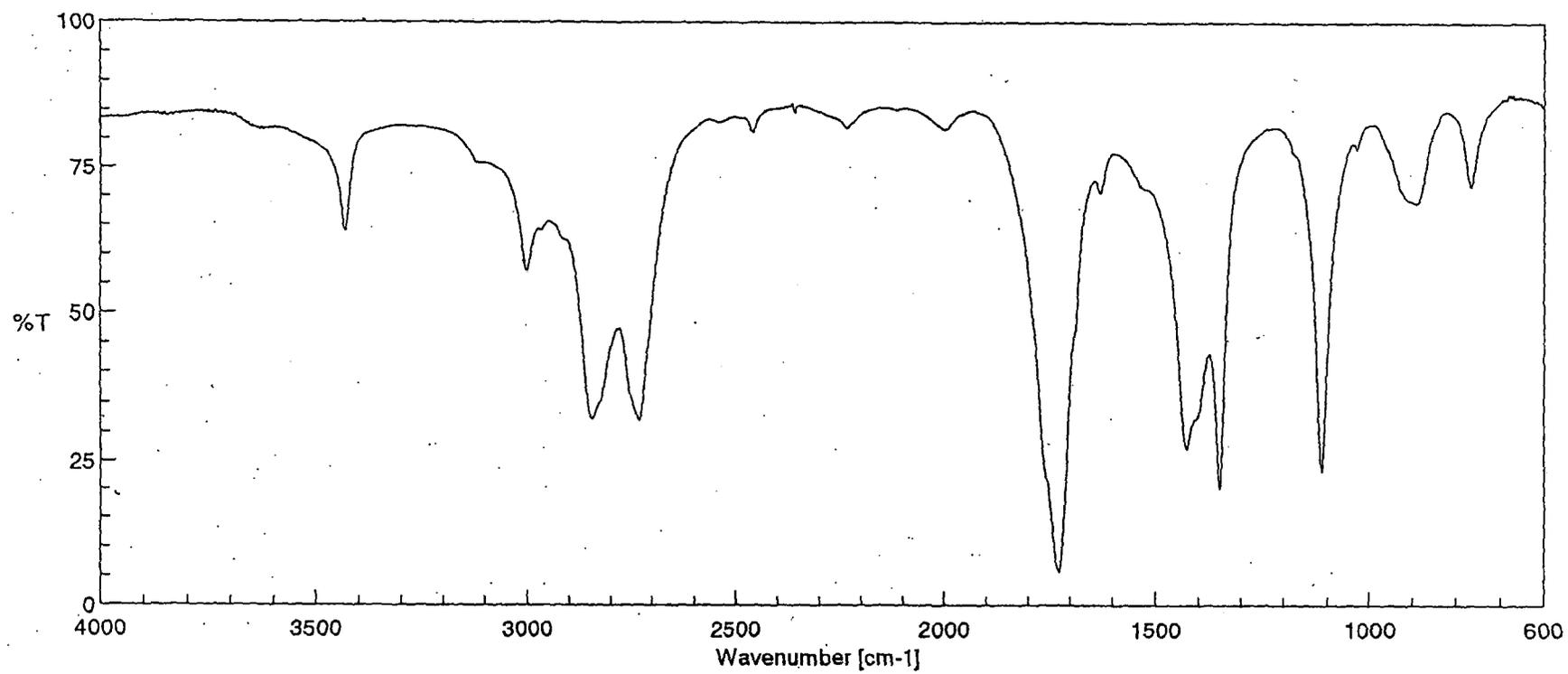
(2) 酸価 5.0 以下 (香料試験法)

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件 (2) により定量する。ただし、検液は、5°Cで少なくとも 30 分間冷却したマイクロシリンジを用いて注入する。

保存基準 密封容器にほとんど全満し、空気を不活性ガスで置換し、5°C以下で保存する。

参照赤外吸収スペクトル

Acetaldehyde



アセトアルデヒド規格設定の根拠

含量

JECFA、FCCでの規格値はいずれも99.0%以上としている。そこで、本規格案は「アセトアルデヒド(C_2H_4O) 99.0%以上」とした。なお、海外流通品の規格も99.0%以上であった。

性状

JECFA、FCCいずれも「無色透明な液体」を規格としている。本品は特有の香気を持つところから本規格としては「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」を採用した。

確認試験

JECFA、FCCいずれの規格も確認試験としてIRを採用していることから本規格案でもIRとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFAでは20℃で1.360~1.380を規格としているが、この規格値は複数の海外メーカーの規格(1.330~1.334/20℃)或いは文献値(Merck Index: 1.3316/20℃)と大幅に異なっている。また、FCCでは規格自体を定めていない。実測値(1.331~1.332/20℃)、文献値等から、JECFA規格値は明らかに本品固有の項数とは異なる数値であると思われ、本規格案は、「1.330~1.334/20℃」とした。
- (2) 比重 比重に影響を与えることが予想される酢酸、アルドール、パラアルデヒドや水の混入は別途GC測定及びIR測定により定性・定量が可能なことから本規格案では比重試験項目を採用しないこととした。

JECFA、FCCともに規格値を「0.804-0.811(0℃/20℃)」としているが、沸点21℃のアセトアルデヒドは、測定中にも揮発蒸散するため、一般試験法のうちピクノメーター、浮きばかりでは正しく測定することができない。0℃で測定可能な振動式密度計を用いればJECFA、FCCの測定条件(0℃)での測定は可能ではあるが、日本香料工業会により① 0℃で測定可能な装置は国内外通じて1社の製品のみであること② 振動式密度計についても、JECFA、FCCの測定条件の0℃で測定できる機器を有する会社は香料会社上位10社中でもわずか3社のみと極めて少ないことが報告されている。
- (3) 酸価 JECFA、FCCでは5.0以下を規格としている。そこで、本規格案でも5.0以下とした。
- (4) 蒸発残分 JECFA、FCCともに規格値を0.006%以下としている。しかしながら、本品は低沸点(21℃)でかつ揮発性が高いため室温下では正確に試料を秤量することができず、そのため得られた測定値に信頼性はなく、本試験は事実上出来ないことから、蒸発残分は採用しないこととした。

定量法

JECFA、FCC の規格ではいずれも GC 試験法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、実務的には測定機器を含めた測定環境に問題が無いことなどから本規格案でも GC 試験法を採用することとした。

本品は沸点が 21℃と低いことから、試験に使用するマイクロシリンジを 5℃で少なくとも 30 分間冷却することとした。

アセトアルデヒドは、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。

(参考)

これまでの経緯

平成 15 年 11 月 21 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 11 月 27 日	第 21 回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成 16 年 3 月 3 日	第 5 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 16 年 4 月 9 日	第 7 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 16 年 4 月 27 日	第 8 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 17 年 2 月 23 日	第 18 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 17 年 4 月 13 日	第 20 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 17 年 4 月 26 日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成 17 年 6 月 16 日	第 99 回食品安全委員会（報告）
～平成 17 年 7 月 13 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 6 月 23 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
	佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
	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

(○：部会長)

アセトアルデヒド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

平成17年8月
厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課

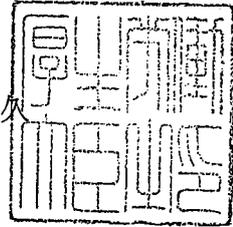
標記について、平成17年7月7日から平成17年8月6日まで、ホームページを通じて御意見等を募集していたところですが、御意見等はありませんでした。

なお、平成17年10月12日までWTO通報(衛生植物検疫措置の適用に関する協定(SPS協定)第7条に基づく通報 G/SPS/N/JPN/148)を行っております。

厚生労働省発食安第0714001号
平成 17 年 7 月 14 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久

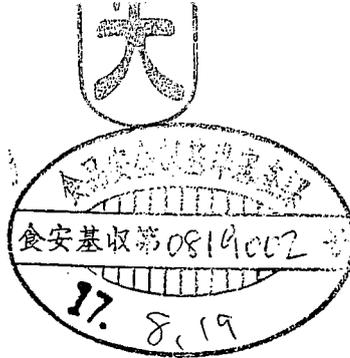
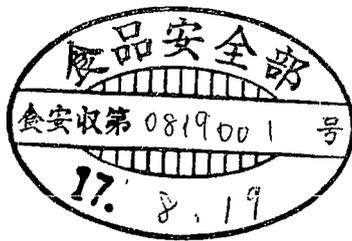


諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

2-エチル-3-メチルピラジン及び5-メチルキノキサリンの
食品添加物としての指定の可否について



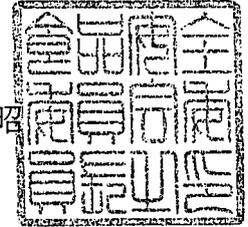
府食第 804 号
平成 17 年 8 月 18 日

厚生労働大臣

尾辻 秀久 殿

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 3 月 7 日付け厚生労働省発食安第 0307001 号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められた 2-エチル-3-メチルピラジンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

2-エチル-3-メチルピラジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

2-エチル-3-メチルピラジンを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

2-エチル-3-メチルピラジンはナッツ様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成する^{1), 2)}。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、肉製品、ソフトキャンディー、ゼリー・プリン、清涼飲料等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている³⁾。

2. 背景等

厚生労働省は、平成14年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般香料の成分として、2-エチル-3-メチルピラジンについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである（平成17年3月7日、関係書類を接受）。

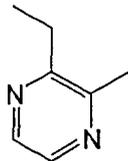
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称：2-エチル-3-メチルピラジン

英名：2-Ethyl-3-methylpyrazine

構造式：



化学式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

CAS番号：15707-23-0

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験（TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvrA*、最高用量 5,000 µg/plate）において、S9mixの有無にかかわらず陰性であった⁴⁾。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU細胞）を用いた染色体異常試験（最高濃度 1.2 mg/mL、+/-S9mixの6時間及び-S9mixの24時間処理）の結果は陰性であった⁵⁾。

9週齢BDF₁雄マウスを用いた強制経口投与による*in vivo*小核試験（最高用量 300 mg/kg 体重/日×2）において、小核の誘発は認められなかった⁶⁾。

(2) 反復投与

雌雄ラット（各群 16 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与試験（対照群：0、雄：5.31 mg/kg 体重/日、雌：5.22 mg/kg 体重/日）において、体重、摂餌量、血液検査、血液生化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査等について対照群との差は認められなかった^{7), 8)}。無毒性量（NOAEL）は 5.22 mg/kg 体重/日とされている。

(3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) では、発がん性の評価はされていない。

(4) その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

5. 摂取量の推定

本物質の年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法による 1995 年の使用量調査に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ 9 µg 及び 84 µg⁸⁾。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がある⁹⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 9 から 84 µg の範囲になると想定される。なお食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の 251 倍であるとの報告がある^{8), 10)}。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の NOAEL 5.22 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（9～84 µg/ヒト/日）を日本人平均体重（50 kg）で割ることで算出される体重あたりの推定摂取量（0.18～1.68 µg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 3,107～29,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は、ピラジン誘導体に分類される食品成分である。アルキル基（炭素数 2 以上）置換ピラジン類は、ピラジン環に直結するメチレン基がチトクローム P-450 によると考えられる酸化により、2 級アルコールに代謝される⁸⁾。2 級アルコールはさらに酸化されてケトンとなるが、細胞質のカルボニル還元酵素により還元されて 2 級アルコールに戻る^{8), 11), 12)}。アルキル基の酸化が進行しない構造では、代わってピラジン環が水酸化され、そのまま、もしくはグリシン抱合体（10～15%）として排泄される^{8), 13)}。本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、ピラジン誘導体には側鎖の酸化及び環の水酸化の両方の代謝経路が存在し、クラス II に分類される。

8. JECFA における評価

JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、クラス II に分類されてい

る。想定される推定摂取量 (9~84 µg/ヒト/日) は、クラスⅡの摂取許容値 (540 µg/ヒト/日) を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとされている⁸⁾。

9. 「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」に基づく評価

本物質は、生体内において遺伝毒性はないと考えられる。また、クラスⅡに分類され、安全マージン (3,107~29,000) は 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ想定される推定摂取量 (9~84 µg/ヒト/日) はクラスⅡの摂取許容値 (540 µg/ヒト/日) を超えていない。

10. 評価結果

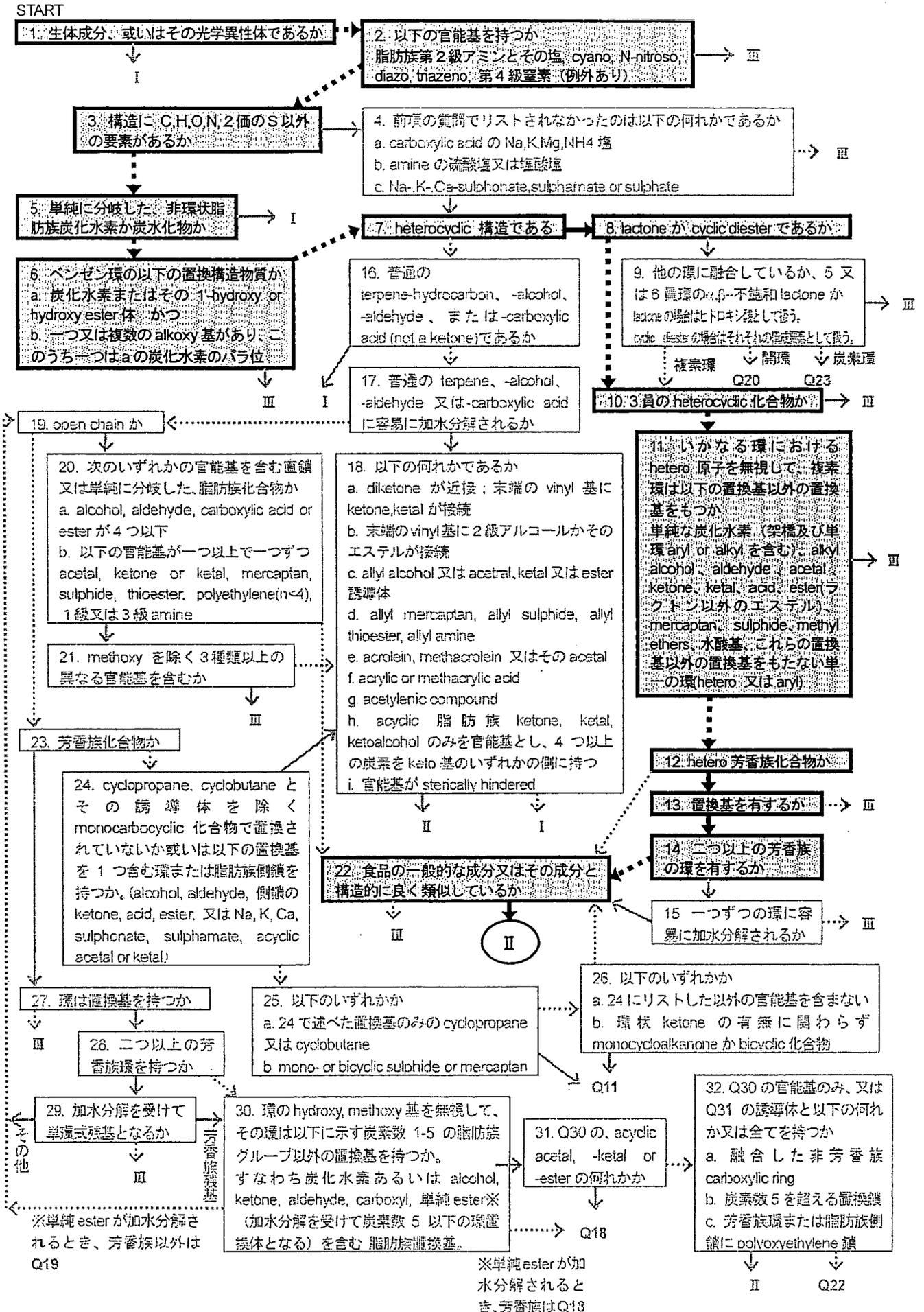
2-エチル-3-メチルピラジンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Stofberg J. Grundschober, F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. (1987) 12(4): 27.
- 3) Burdock, G.A. Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients. Vol II, 3rd Edition (1995): 253.
- 4) 2-エチル-3-メチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 5) 2-エチル-3-メチルピラジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (2004) (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 6) 2-エチル-3-メチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (2004) (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 7) Posternak J.M. Summaries of toxicological data. *Food Cosmet. Toxicol.* (1969) 7: 405-407.
- 8) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.
- 9) 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」、日本香料工業会
- 10) Adams TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC, Newberne PM, Portoghese PS, Smith RL, Waddell WJ, Wagner BM. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd Chem. Toxicol.* (2002) 40: 429-451.
- 11) Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics. In Casarret and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 5th ed. 113-118 (1996).
- 12) Farrelly JG, Saavedra JE, Kupper RJ, Stewart ML. The metabolism of N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine by microsomes and hepatocytes from Fischer 344 rats. *Carcinogenesis* (1987) 8: 1095-1099
- 13) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*. (1975) 5: 389-399.

香料構造クラス分類 (2-エチル-3-メチルピラジン)

YES : → , NO :→



平成 17 年 8 月 22 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

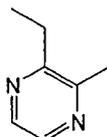
食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 17 年 7 月 14 日付け厚生労働省発食安第 0714001 号をもって厚生労働大臣から諮問された 2-エチル-3-メチルピラジ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。

2-エチル-3-メチルピラジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

1. 品目名：2-エチル-3-メチルピラジン
2-Ethyl-3-methylpyrazine
[CAS 番号：15707-23-0]

2. 構造式、分子式及び分子量



分子式及び分子量 $C_7H_{10}N_2$ 122.17

3. 用途
香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

2-エチル-3-メチルピラジンは、ナッツ様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成される成分である。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、肉製品、ソフトキャンディー、ゼリー・プリン、清涼飲料等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

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17年3月7日付け厚生労働省発食安第0307001号により食品安全委員会あて意見を求めた2-エチル-3-メチルピラジンに係る食品健康影響評価については、平成17年6月14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：食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推定

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT法による1995年の使用量調査に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ9 µg及び84 µg。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ9から84 µgの範囲になると想定される。なお、米国では食品中にもともと存在す

る成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の251倍であるとの報告がある。

7. 新規指定について

本物質を食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

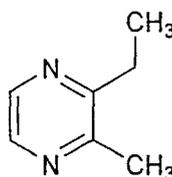
(成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2 のとおり。)

(別紙1)

2-エチル-3-メチルピラジン

2-Ethyl-3-methylpyrazine



$C_7H_{10}N_2$ [15707-23-0]

分子量 122.17

2-Ethyl-3-methylpyrazine

含 量 本品は、2-エチル-3-メチルピラジン ($C_7H_{10}N_2$) 98.0%を含む。

性 状 本品は、無～黄色の液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、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。

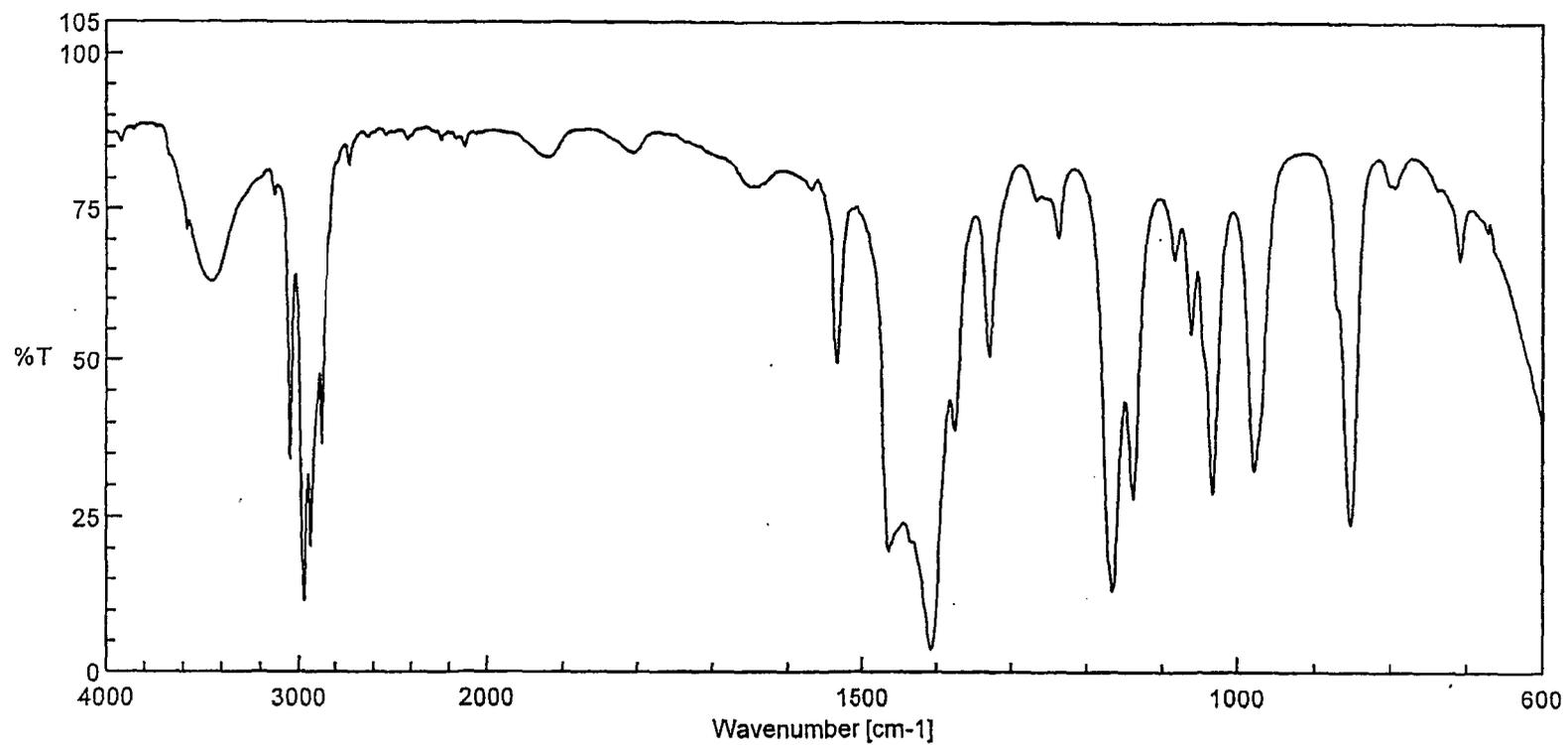
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.502 \sim 1.505$

(2) 比重 0.978～0.988 (25°C)

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

参照赤外吸収スペクトル

2-エチル-3-メチルピラジン



2-エチル-3-メチルピラジン規格設定の根拠

JECFA では、エチルメチルピラジンとして 2,3-, 2,5-, 2,6-異性体の混合物について規格値を設定していることから、FCC の規格をもとに成分規格案を策定し、JECFA の規格は参考データとして取り扱うこととした。

含量

FCC では、2-エチル-3-メチルピラジンとして「98.0%以上」としていることから、「98.0%以上」を採用することとした。なお、JECFA ではエチルメチルピラジンとして「97.0%以上」としているが、海外での流通品 2 例の 2-エチル-3-メチルピラジンの規格値はいずれも「98.0%以上」とされている。

性状

JECFA、FCC では「無～淡黄色な液体で、強い生ポテト (Raw potato odour) 様の匂いがする。」としている。一方、海外での流通品 2 例の場合の規格値は、色については、「無～黄色の透明な液体」、又は「無～褐色の液体」とされており、においについては、いずれも「ナッツ、ポテト様の匂いがする。」とされている。海外での流通品の場合は、「無～褐色」まで規定されているが、劣化しても褐色とならないと考えられること、及び Raw potato odour (生ポテトの匂い) と特有のにおいが規定されていることから、本規格案では「無～黄色の液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA、FCC いずれも確認試験を IR としていることから、IR による確認法を採用することとした。なお、海外での流通品 1 例の場合の規格も IR とされている。

純度試験

- (1) 屈折率 FCC の規格にあわせ、「1.502～1.505/20℃」を採用することとした。なお、海外での流通品 2 例の場合の規格値はいずれも「1.502～1.505/20℃」とされている。
- (2) 比重 FCC の規格にあわせ、「0.978～0.988/25℃」を採用することとした。なお、海外での流通品の場合は、1 例が JECFA と同様の「0.972～0.993」、1 例が FCC と同様の「0.978～0.988/25℃」とされている。
- (3) 水分 FCC には参考項目として水分含量 (0.1%以下) の規定があるが、JECFA には規格項目が無い。本品は蒸留精製され、製造過程で生じる水は十分除去されていること、また本品は吸湿性ではないことから、本規格案では「水分」を設定しないこととした。

定量法

FCGの規格にあわせ、GC法を採用することとした。なお、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいてもGC装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でもGC法を採用することとした。

2-エチル-3-メチルピラジンは、香料試験法の9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

(参考)

これまでの経緯

平成 17 年 3 月 7 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 17 年 3 月 10 日 第 85 回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成 17 年 6 月 14 日 第 22 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 17 年 7 月 7 日 第 102 回食品安全委員会（報告）
～平成 17 年 8 月 3 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 7 月 14 日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成 17 年 7 月 28 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)

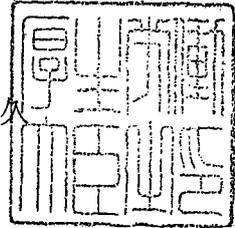
厚生労働省発食安第0714001号

平成 17年 7月 14日

薬事・食品衛生審議会

会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久

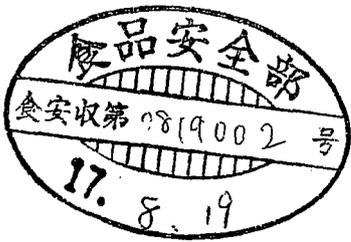


諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

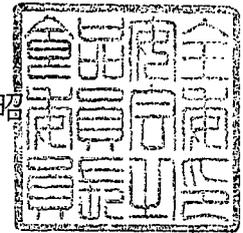
2-エチル-3-メチルピラジン及び5-メチルキノキサリンの
食品添加物としての指定の可否について



府 食 第 8 0 5 号
平成 1 7 年 8 月 1 8 日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 1 7 年 3 月 7 日付け厚生労働省発食安第 0 3 0 7 0 0 1 号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められた 5-メチルキノキサリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 1 5 年法律第 4 8 号）第 2 3 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

5-メチルキノキサリンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

5-メチルキノキサリンを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

5-メチルキノキサリンは焦げ臭、ロースト臭、またコーヒー様、コーン様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成する^{1), 2)}。欧米では、アイスクリーム、肉製品、清涼飲料等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている³⁾。

2. 背景等

厚生労働省は、平成14年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般香料の成分として、5-メチルキノキサリンについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである（平成17年3月7日、関係書類を接受）。

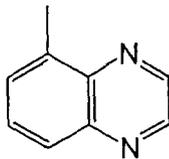
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称：5-メチルキノキサリン

英名：5-Methylquinoxaline

構造式：



化学式：C₉H₈N₂

分子量：144.19

CAS番号：13708-12-8

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験（TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvrA*、最高用量 5,000 µg/plate）において、S9mixの有無にかかわらず陰性であった⁴⁾。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU細胞）を用いた染色体異常試験（最高濃度 0.72 mg/mL、+/-S9mixの6時間処理）において、細胞毒性のみられる最高濃度でS9mixの有無にかかわらず染色体異常誘発性が認められた⁵⁾。

8週齢ICR雄マウスを用いた強制経口投与による*in vivo*小核試験（最高用量 500 mg/kg 体重/日×2、溶媒：オリーブ油）において、小核の誘発は認められなかった⁶⁾。

以上より、*In vitro* で観察された陽性反応は、細胞毒性がかなり強く認められる用量域での反応であること、また、十分高用量まで試験されたげっ歯類を用いる小核試験において陰性であったことを考慮すると、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

(2) 反復投与

雌雄ラット（各群 16 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与試験（0、17.1 mg/kg 体重/日）において、体重、摂餌量、血液検査、血液生化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査等について対照群との差は認められなかった^{7),8)}。無毒性量（NOAEL）は 17.1 mg/kg 体重/日とされている。

(3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) では、発がん性の評価はされていない。

(4) その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

5. 摂取量の推定

本物質の年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法による 1995 年の使用量調査に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ 1 µg 及び 26 µg⁸⁾。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がある⁹⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 1 から 26 µg の範囲になると想定される。なお食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の 28 倍であるとの報告がある^{8),10)}。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の NOAEL 17.1 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（1~26 µg/ヒト/日）を日本人平均体重（50 kg）で割ることで算出される体重あたりの推定摂取量（0.02~0.52 µg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 32,885~855,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は、ピラジン誘導体に分類される食品成分である。2 環性複素環化合物では、単環化合物に比べ、ピラジン環が水酸化されやすく^{8),11)}、キノキサリンのラット及びウサギ肝臓可溶性分画を用いた *in vitro* 試験においては、2-ヒドロキシキノキサリン及び 2,3-ジヒドロキシキノキサリンが生成する^{8),12)}。5-メチルキノキサリンも同様にピラジン環の水酸化を受け、また、アルキル置換の単環ピラジン類と同様にメチル基の酸化を受け、水溶性のキノキサリンカルボン酸が生成すると予測されている^{8),13)}。本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、ピラジン誘導体には上記のような代謝経路が存在し¹⁴⁾、芳香環が縮環しており効率良い経路で

あるか否かが不明なためクラスⅢに分類される。

8. JECFA における評価

JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、クラスⅢに分類されている。想定される推定摂取量 (1~26 µg/ヒト/日) は、クラスⅢの摂取許容値 (90 µg/ヒト/日) を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとされている⁸⁾。

9. 「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」に基づく評価

本物質は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。また、クラスⅢに分類され、安全マージン (32,885~855,000) は 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量 (1~26 µg/ヒト/日) はクラスⅢの摂取許容値 (90 µg/ヒト/日) を超えていない。

10. 評価結果

5-メチルキノキサリンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

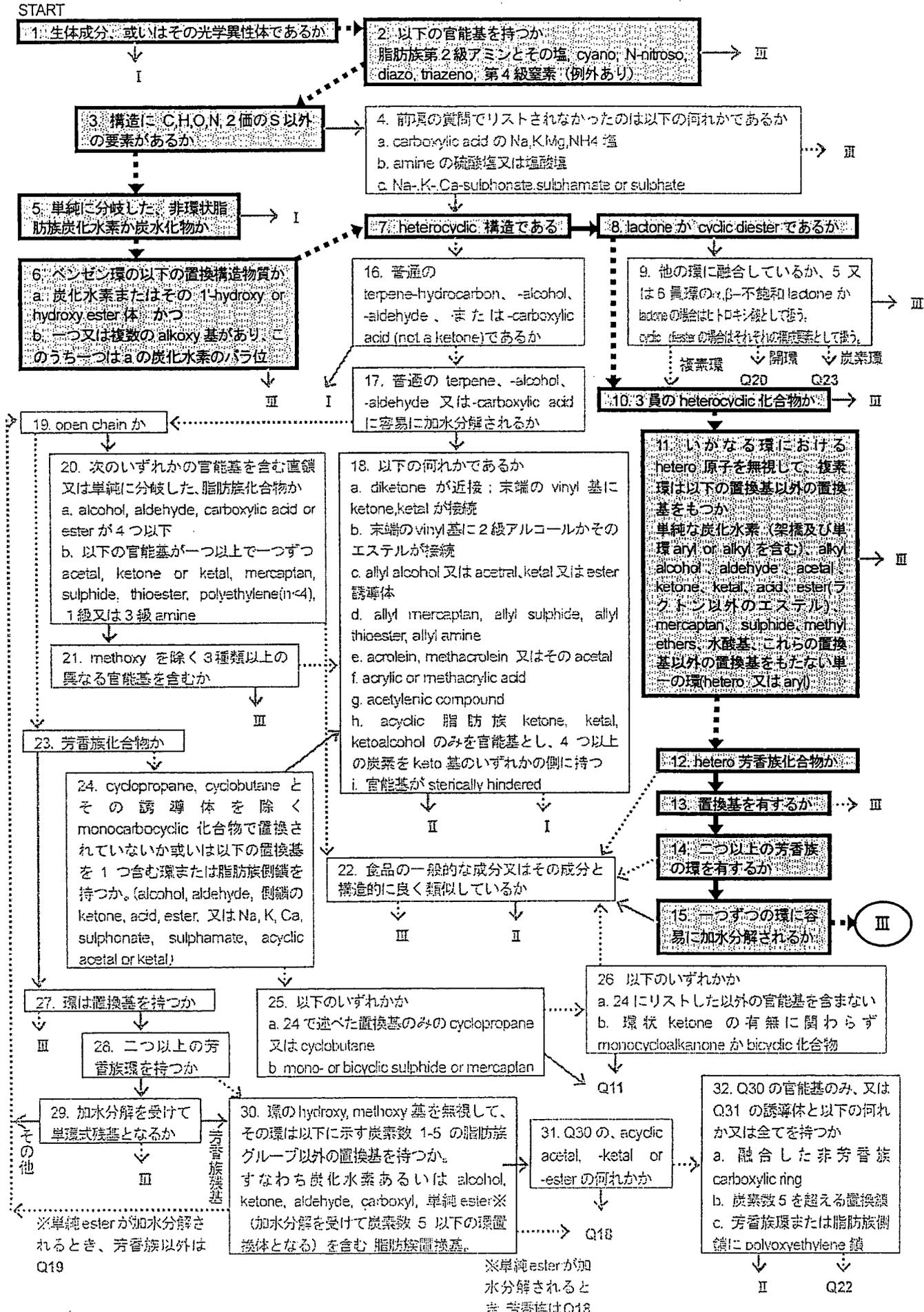
【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Stofberg J. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. (1987) 12(4): 27.
- 3) Burdock, G. A. Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients. Vol II, 3rd Edition (1995): 561.
- 4) 5-メチルキノキサリンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (財) 化学物質評価研究機構 日田事業所 (厚生労働省委託試験)
- 5) 5-メチルキノキサリンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (2004) (財) 化学物質評価研究機構 日田事業所 (厚生労働省委託試験)
- 6) 5-メチルキノキサリンのマウスを用いる小核試験 (2004) (財) 化学物質評価研究機構 日田事業所 (厚生労働省委託試験)
- 7) Posternak J M. Summaries of toxicological data. *Food Cosmet. Toxicol.* (1969) 13: 487-490.
- 8) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.
- 9) 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」、日本香料工業会
- 10) Adams TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC, Newberne PM, Portoghese PS, Smith RL, Waddell WJ, Wagner BM. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd Chem. Toxicol.* (2002) 40: 429-451.
- 11) Beedham C. Molybdenum hydroxylases. In *Metabolism of Xenobiotics*. Edited by Gorrod JW, Oelschager H, Caldwell J. Taylor and Francis, London. Pb. 51-58 (1988).
- 12) Stubbley C, Stell JG, Mathieson DW. The oxidation of azaheterocycles with mammalian liver alcohol

- oxidase. *Xenobiotica* (1979) 9: 475-484.
- 13) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*. (1975) 5: 389-399.
- 14) Wallin H, Holme J.A, Becher G, Alexander J. Metabolism of the food carcinogen 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline in isolated rat liver cells. *Carcinogenesis* (1989) 10: 1277.

香料構造クラス分類 (5-メチルキノキサリン)

YES : → , NO :→



平成 17 年 8 月 22 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

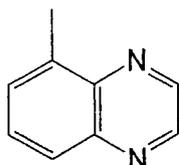
食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 17 年 7 月 14 日付け厚生労働省発食安第 0714001 号をもって厚生労働大臣から諮問された 5-メチルキノキサリ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。

5-メチルキノキサリンの食品添加物の指定に関する部会報告書

1. 品目名：5-メチルキノキサリン
5-Methylquinoxaline
[CAS 番号：13708-12-8]

2. 構造式、分子式及び分子量



分子式及び分子量 $C_9H_8N_2$ 144.19

3. 用途
香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

5-メチルキノキサリンは、焦げ臭、ロースト臭、またコーヒ様、コーン様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成する成分である。欧米では、アイスクリーム、肉製品、清涼飲料等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

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17年3月7日付け厚生労働省発食安第0307003号により食品安全委員会あて意見を求めた5-メチルキノキサリンに係る食品健康影響評価については、平成17年6月14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：食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推定

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT法による1995年の使用量調査に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ1 µg及び26 µg。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ1から26 µgの範囲になると想定される。なお、米国では食品中にもともと存在

する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の28倍であるとの報告がある。

7. 新規指定について

本物質を食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

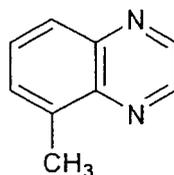
(成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2 のとおり。)

(別紙1)

5-メチルキノキサリン

5-Methylquinoxaline



$C_9H_8N_2$ [13708-12-8]

分子量 : 144.18

5-Methylquinoxaline

含 量 本品は、5-メチルキノキサリン ($C_9H_8N_2$) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～だいたい色の液体又は結晶塊で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、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。

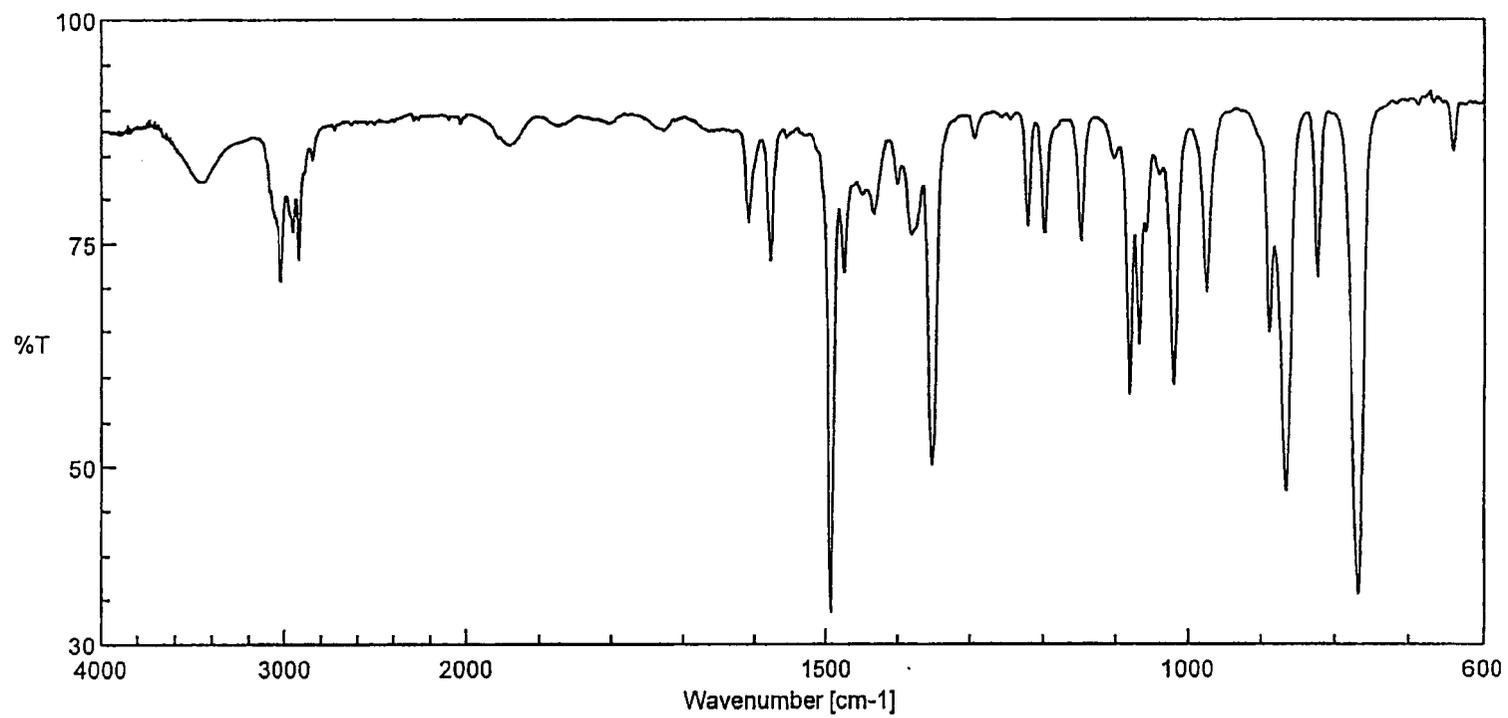
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.615 \sim 1.625$

(2) 比重 1.102～1.128 (25°C)

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

参照赤外吸収スペクトル

5-メチルキノキサリン



5-メチルキノキサリン規格設定の根拠

含量

JECFA の規格にあわせ、「98.0%以上」を採用することとした。なお、FCG には5-メチルキノキサリンは未記載である。なお、海外での流通品2例の場合の規格値は、「99.0%以上」、又は「98.0%以上」とされている。

性状

JECFA は「無～淡黄色な液体で、焙煎した時のナッツ、コーヒー様の匂い (a burnt, roasted, nutty, coffee odour) がする。」としている。一方、海外流通品2例の場合には、本品の融点が20～21℃であり低温時に固体となることから、「琥珀色の液体～暗褐色の固体」、又は「無色～褐色の液体(冷時固体)で、焙煎コーヒー、ナッツ様の匂いがする。」とされている。JECFA の規格及び本品の化学的性質に基づき、本規格案は「無～だいたい色の液体又は結晶塊で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA の規格にあわせ、IR による確認法を採用することとした。

純度試験

(1) 屈折率 JECFA では「1.616～1.624/20℃」とされている。海外での流通品2例の場合の規格値は、「1.618～1.622/20℃」、又は「1.615～1.625/20℃」とされている。本規格案では海外流通品も考慮し、「1.615～1.625/20℃」を採用することとした。

(2) 比重 JECFA の規格にあわせ、「1.102～1.128/25℃」を採用することとした。なお、海外での流通品の場合の規格値は「1.110～1.115/25℃」とされている。

定量法

JECFA、FCG の規格の規格にあわせ、GC 法を採用することとした。なお、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

5-メチルキノキサリンは、香料試験法の9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

(参考)

これまでの経緯

平成 17 年 3 月 7 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 17 年 3 月 10 日	第 85 回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成 17 年 6 月 14 日	第 22 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 17 年 7 月 7 日	第 102 回食品安全委員会（報告）
～平成 17 年 8 月 3 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 7 月 14 日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成 17 年 7 月 28 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)