

フラボフォスフォリポール (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フラボフォスフォリポール [Flavophospholipol]

別名に、バンベルマイシン、フラボマイシン又はモエノマイシン等がある。

(2) 用途：抗生物質

*Streptomyces*属の細菌が産生するホスホグリコリピッド系の抗生物質である。細菌の細胞壁の生合成を阻害することにより、抗菌活性を示すと考えられている。

国内では、豚及び鶏の飼料添加物として指定されている。

海外では、牛、豚、鶏及び七面鳥の増体率の上昇、飼料効率の改善等を目的とした飼料添加剤として使用されている。

ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

フラボフォスフォリポール (CAS : No. 11015-37-5)

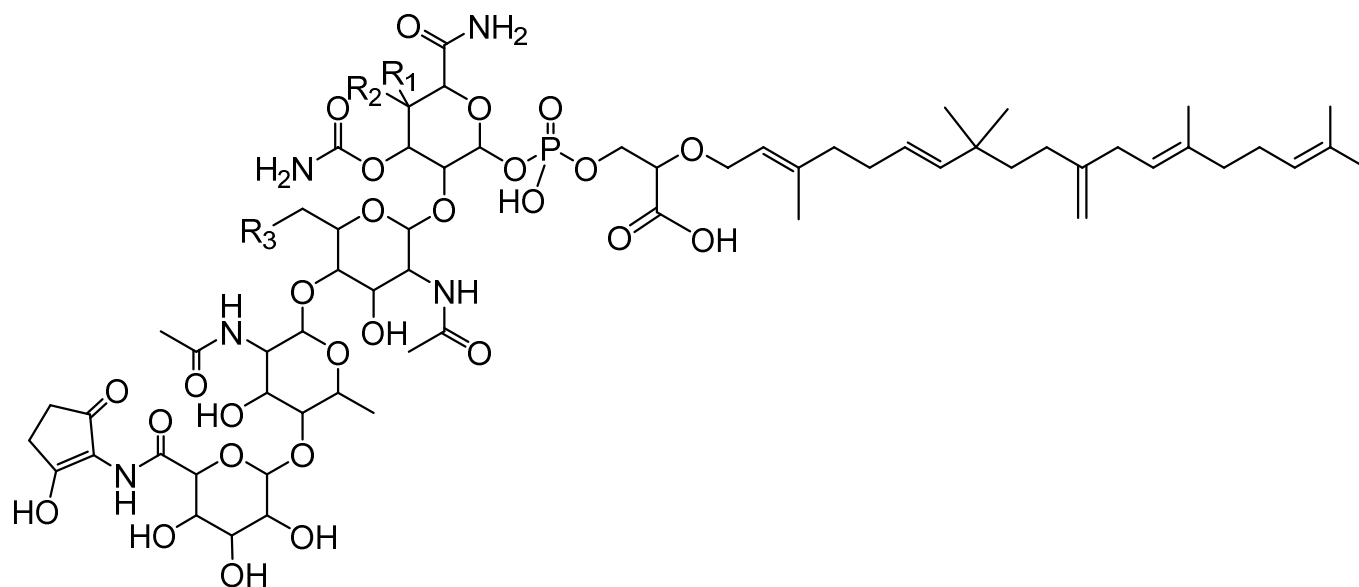
モエノマイシンA

3-[[[3-[(3-Acetamido-5-[[3-acetamido-4-hydroxy-6-methyl-5-((3, 4, 5-trihydroxy-6-[(2-hydroxy-5-oxocyclopent-1-en-1-yl) carbamoyl] tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy) tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy]-4-hydroxy-6-[(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-3, 4, 5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl] tetrahydro-2H-pyran-2-yl) oxy]-6-carbamoyl-4-(carbamoyloxy)-5-hydroxy-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy] (hydroxy) phosphoryl oxy]-2-[[[(2E, 6E, 13E)-3, 8, 8, 14, 18-pentamethyl-11-methylenonadeca-2, 6, 13, 17-tetraen-1-yl]oxy] propanoic acid (IUPAC)

α -D-Glucopyranuronamide, O-[N-(2-hydroxy-5-oxo-1-cyclopenten-1-yl)- β -D-galactopyranuronamidoyl]-(1 \rightarrow 4)-O-2-(acetylamino)-2, 6-dideoxy- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-O-2-(acetylamino)-2-deoxy- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-4-C-methyl-, 3-carbamate 1-[(2R)-2-carboxy-2-[[[(2Z, 6E, 13E)-3, 8, 8, 14, 18-pentamethyl-11-methylene-2, 6, 13, 17-nonadecatetraen-1-yl]oxy]ethyl hydrogen phosphate] (CAS : No. 76095-39-1)

(4) 構造式及び物性

フラボフォスホリポールは、化学的に類似した複数の成分の混合物であり、構造が未確定の成分を含む。主要な成分はモエノマイシンAで、他にモエノマイシンA₁₂、C₁、C₃、C₄等を含むが、構成比は不明である。



モエノマイシン A	R ₁ = CH ₃	R ₂ = OH	R ₃ = Glucosyl
モエノマイシン A ₁₂	R ₁ = OH	R ₂ = H	R ₃ = Glucosyl
モエノマイシン C ₁	R ₁ = OH	R ₂ = H	R ₃ = H
モエノマイシン C ₃	R ₁ = CH ₃	R ₂ = OH	R ₃ = H
モエノマイシン C ₄	R ₁ = CH ₃	R ₂ = OH	R ₃ = OH

モエノマイシンA

分子式 : C₆₉H₁₀₈N₅O₃₄P

分子量 : 1582.58

(5) 適用方法及び用量

フラボフォスフォリポールの使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

国内での使用方法

飼料添加物	対象動物及び使用方法		
フラボフォス フォリポール	鶏（ブロイラーを除く。）	幼すう・中すう	飼料 1 t 当たり 1～5 g（力価*） の量を混餌投与する。
	ブロイラー	前期・後期	飼料 1 t 当たり 1～5 g（力価） の量を混餌投与する。
	豚	ほ乳期	飼料 1 t 当たり 2～10 g（力価） の量を混餌投与する。
		子豚期	飼料 1 t 当たり 2.5～5 g（力価） の量を混餌投与する。

産卵中の鶏及び食用を目的としてと殺する前7日間の豚又は鶏に使用してはならない。

* フラボフォスフォリポールの力価は、フラボフォスフォリポールとしての量を質量（力価）で示す。
1 mg（力価）は、標準フラボフォスフォリポール 1 mg に相当する。

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フラボフォスフォリポール

② 分析法の概要

筋肉、肝臓及び腎臓については、試料に水を加えてホモジナイズし、メタノールを加えて50%メタノール溶液とする。脂肪については、試料にメタノールを加えてホモジナイズし、水を加えて50%メタノール溶液とする。pH 6.8に調整した後、約87℃で15分間加熱還流して抽出する。

卵白については、エチレングリコールモノメチルエーテルを加えてホモジナイズした後、メタノールで抽出する。遠心分離して上澄液を採り、60℃で乾固後、50%メタノールを加えて溶かす。

卵黄については、水を加えてホモジナイズした後、*Bacillus cereus* ATCC 19637の芽胞懸濁液を加えて培養する。メタノールを加え、15分間加熱還流して抽出する。遠心分離して上澄液を採り、蒸発乾固後、50%メタノールを加えて溶かす。

Bacillus cereus ATCC 19637を試験菌とした寒天平板カップ（穿孔）法による微生物学的定量法（バイオアッセイ）で定量する。

定量限界：0.05 mg（力価）/kg

(2) 残留試験結果

① 子豚（品種不明、平均体重62 kg、3頭（雌雄各1頭以上含む）/群）にフラボフォスフォリポールを60日間混餌（飼料中濃度60、70、80又は90 mg（力価）/kg）投与し、最終投与6～8時間後に採材した筋肉、脂肪、皮膚、肝臓及び腎臓におけるフラボフォスフォリポールの濃度を寒天平板カップ（穿孔）法によるバイオアッセイにより測定した。

全ての試料において、フラボフォスフォリポール濃度は定量限界（0.05 mg（力価）/kg）未満であった。

② 採卵鶏（品種不明、10羽/群）にフラボフォスフォリポールを12週間混餌（飼料中濃度20、50又は100 mg（力価）/kg）投与し、投与開始7及び12週間後に採取した卵白及び卵黄、及び投与開始12週間後に採材した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるフラボフォスフォリポールの濃度を寒天平板カップ（穿孔）法によるバイオアッセイにより測定した。

全ての試料において、フラボフォスフォリポール濃度は定量限界（0.05 mg（力価）/kg）未満であった。

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフラボフォスフォリポールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) 毒性学的ADIについて

各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験で得られた最小のNOAELは、ウサギを用いた発生毒性試験における母動物の摂取量の減少及び体重増加の抑制に基づく14 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、この試験は設定された用量の公比が大きいため、フラボフォスフォリポールの毒性学的ADIの設定の根拠とすることは適切でないと考えられ、また、フラボフォスフォリポールは、経口投与では、そのほとんどが体内に吸収されることなく、代謝されずに排泄されることから、毒性学的ADIは設定せず、微生物学的影響によりADIを設定することが適当であると考えた。

(2) 微生物学的ADIについて

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ての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

MIC_{calc}は0.013038 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画1、結腸内容物に220 g、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.013038^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.048$$

*1：MIC_{calc}：その薬剤に感受性を示す菌のうち最も適切な属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2：微生物が利用可能な経口用量の分画：ヒトの経口投与試験における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1とする。

(3) ADIの設定について

ADIは微生物学的ADIの0.048 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

4. 諸外国における状況

JECFAにおけるリスク評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、豪州において牛、卵に基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

モエノマイシンAとする。

フラボフォスフォリポールの主要な成分はモエノマイシンAであることから、残留の規制対象をモエノマイシンAとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	0.2
幼小児 (1~6歳)	0.5
妊婦	0.2
高齢者 (65歳以上)	0.2

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉	0.05	0.01 0.01	○			<0.05(n=3)(投与後6～8時間)
牛の脂肪 豚の脂肪	0.05	0.01 0.01	○			<0.05(n=3)(投与後6～8時間)
牛の肝臓 豚の肝臓	0.05	0.01 0.01	○			<0.05(n=3)(投与後6～8時間)
牛の腎臓 豚の腎臓	0.05	0.01 0.01	○			<0.05(n=3)(投与後6～8時間)
牛の食用部分 豚の食用部分	0.05	0.01 0.01	○			(豚の肝臓及び腎臓の基準値参照)
乳		0.01				
鶏の筋肉	0.05	0.03	○			<0.05(n=10)(投与開始後12週間)
鶏の脂肪	0.05	0.03	○			<0.05(n=10)(投与開始後12週間)
鶏の肝臓	0.05	0.03	○			<0.05(n=10)(投与開始後12週間)
鶏の腎臓	0.05	0.03	○			<0.05(n=10)(投与開始後12週間)
鶏の食用部分	0.05	0.03	○			(鶏の肝臓及び腎臓の基準値参照)
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.05	0.02 0.02	○			<0.05(n=10)(投与開始後12週間)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

フラボフォスフォールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.05	2.1*	1.7*	2.2*	1.5*
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.05	0.9*	0.7*	1.0*	0.7*
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
鶏の卵	0.05	2.1	1.6	2.4	1.9
計		5.3	4.1	5.7	4.2
ADI 比 (%)		0.2	0.5	0.2	0.2

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

TMDI試算値 : 基準値案×各食品の平均摂取量

* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年	11月29日	残留基準告示
平成22年	2月16日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年	7月22日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年	7月30日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年	7月31日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成29年	9月7日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

フラボフォスフォリポール

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.05
豚の脂肪	0.05
豚の肝臓	0.05
豚の腎臓	0.05
豚の食用部分 ^{注)}	0.05
鶏の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
鶏の卵	0.05

※今回基準値を設定するフラボフォスフォリポールとは、モエノマイシンAをいう。

注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。