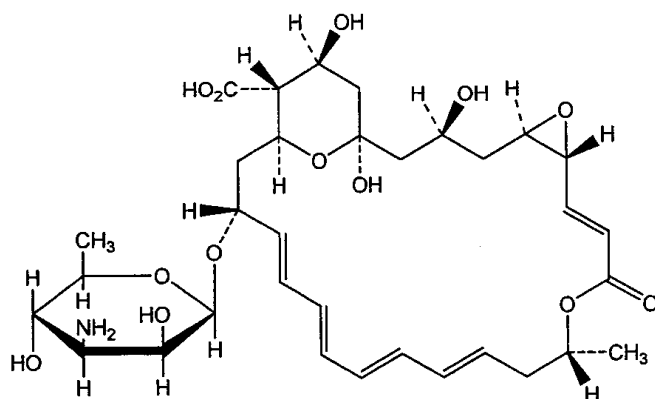


ナタマイシンの食品添加物の指定に関する添加物部会報告書（案）

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

チーズ等の保存料

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。

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、ハードチーズ、セミハードチーズ及びセミソフトチーズ等の表面処理用として使用が認められており、最大量で1mg/dm²表面 (1 dm²=100cm²) で、かつ5mm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。

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。

【参考】コーデックス、米国、欧州における使用基準

(コーデックス)

- ・表面/リンド処理にのみ (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 以下に存在しないこと。」
- ・スライス、カット、シュレッド、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 添加。」

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

(注：ナタマイシンの食品への使用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)

(米国)

「チーズのみに使用する。使用量は最終製品で20mg/kg以下。」

(欧州)

「ハードチーズ、セミハードチーズ、セミソフトチーズ及び乾燥・塩漬けソーセージに使用する。使用量は1mg/100cm²表面で、5mmの深さで存在しないこと。」

$$\frac{1\text{mg}}{100(\text{cm}^2) \times 0.5(\text{cm}) \times 1(\text{g}/\text{cm}^3)} = 20\text{mg}/\text{kg}$$

(注：ナタマイシンの食品への使用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)

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°C~22°C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、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。

その結果は別紙1のとおり。

(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°C, 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。

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 (案) が提案されている。

評価結果 (案) : ナタマイシンが添加物として適切に使用される場合、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。

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. 使用基準案

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。

欧州におけるナタマイシンの使用基準は、要請のあったハードチーズ、セミハードチーズのほか、セミソフトチーズ及び乾燥・塩漬けソーセージへの使用が認められ、いずれもその使用量は 1mg/100cm²表面で、5mm の深さで存在しないこととされている。欧州におけるナタマイシンの食品への使用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。

食品安全委員会の添加物専門調査会の報告書(案)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、米国及び欧州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、コーデックスのチーズの分類でいうハードチーズ及びセミハードチーズに限ることとする。

使用量の基準については、米国及び欧州と同様に 20mg/kg 以下とする。

当部会の使用基準(案)を整理すると以下のとおり。

(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。」

(注) 欧州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。

9. 成分規格案

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。)

【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
(M F F B 51%以下)
- ②ハード
(M F F B 49~56%以下)
- ③セミハード
(M F F B 54~69%以下)
- ④ソフト
(M F F B 67%以上)

$$\text{M F F B (percentage Moisture on a Fat-Free-Basis)} = \frac{\text{チーズ中の水分含量 (g)}}{\text{チーズの全重量 (g)} - \text{チーズの脂肪重量 (g)}} \times 100$$

M F F Bとは、脂肪以外のチーズ重量中の水分含量 (%) をいう。

(別紙1)

表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 anomela</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

表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	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	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

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。

表3 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

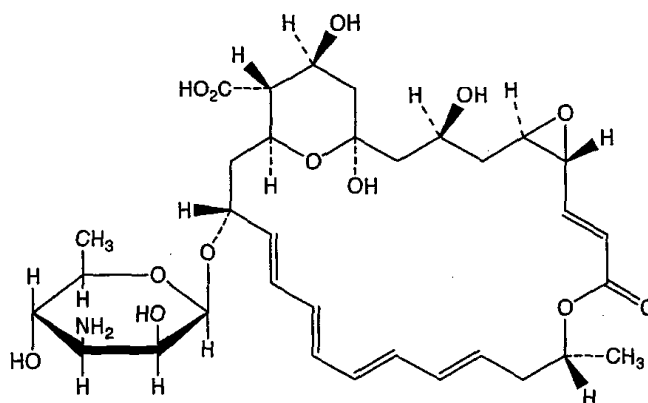
処理方法	実験場所	貯蔵期間(週)						
		1	2	3	4	8	13	
浸漬法	ソルビン酸 20%溶液	A社	0	0	0	0	0	0
		B社	0	0	0	0	0	0
	ナタマイシン 0.2%溶液	A社	0	1	3	3	3	3
		B社	0	0	1	1	3	3
	陰性対照	A社	0	4	4	4	4	4
		B社	0	1	4	4	4	4
皮膜 塗布法	ソルビン酸 4%溶液	A社	0	0	0	1	3	3
		B社	0	0	0	1	2	2
	ソルビン酸 0.4%溶液	A社	0	2	2	3	4	4
		B社	0	0	0	1	4	4
	ナタマイシン 0.05%溶液	A社	0	0	0	1	2	2
		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)

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-*s*-D-mannopyranosyloxy)-1, 3, 26-trihydroxy-12-methyl-10-oxo-6, 11, 28-trioxatricyclo[22. 3. 1. 0^{5,7}]octacosane-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 $[\alpha]_D^{20} = +250 \sim +295^\circ$ (1g, 酢酸, 100 ml, 無水物換算)

(2) 液性 pH 5.5~7.5

本品 1.0 g を量り、水/ジメチルホルムアミド混液 (8:2) 100 ml を加えて溶かした液について測定する。

(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 μ l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 =

$$\frac{\text{ナタマイシン標準品の採取量 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S} \times 100}{\text{試料の採取量 (mg)}} \quad (\%)$$

検出器 紫外外部吸収検出器（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 μ m 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（一定）

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。

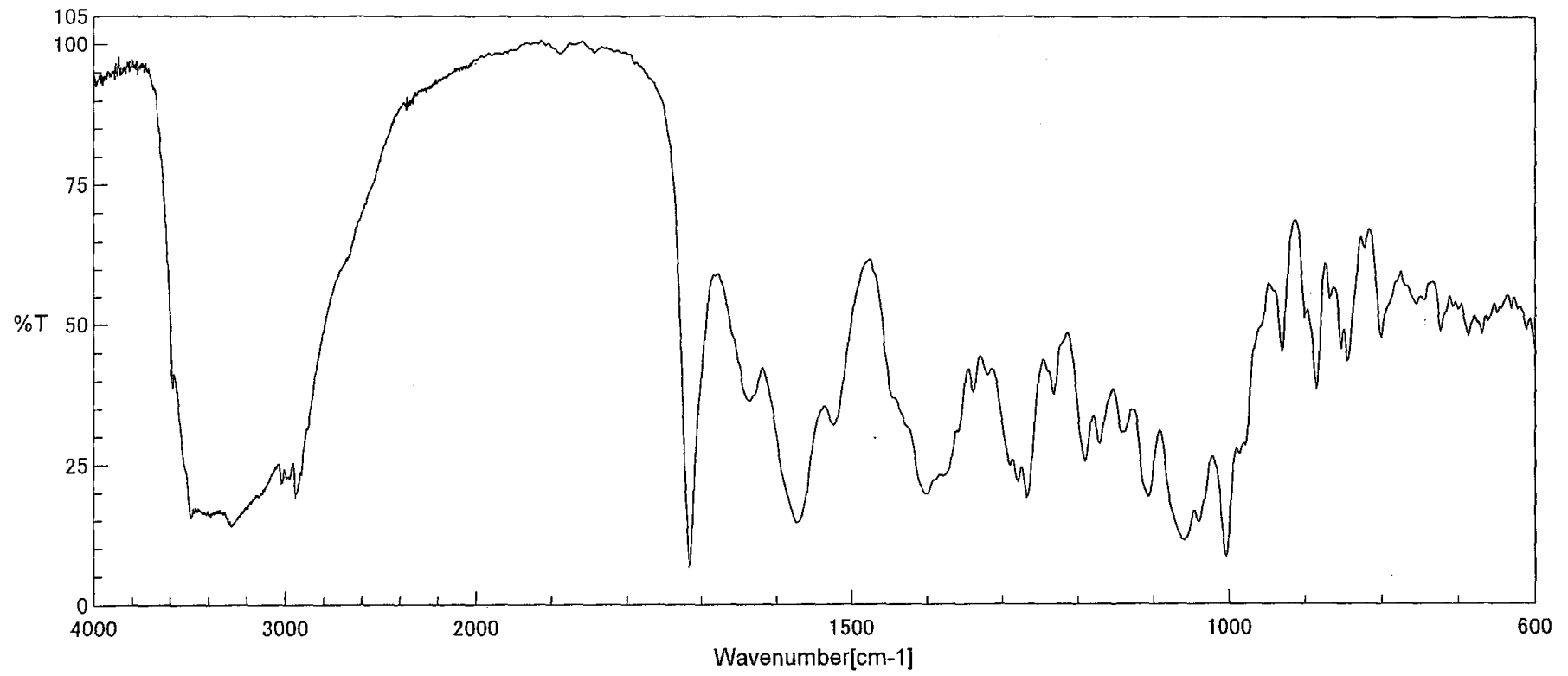
流量 2 ml/分

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

参照赤外吸収スペクトル



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。JPでは白色～黄白色と、FCCの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。

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と同様に「+250～+295°」を採用した。なお、FCCでは「+276～+280」であり、JECFA、EU、FCCともに水分補正を行っている。一方、JPは特段の水分補正の指示はなく、「+250～+295°」である。
- (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10mg/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℃、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)