

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ついて

1 はじめに

ナタマイシンは、*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⁴²⁾、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³⁹⁾。

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、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、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）。

3 添加物指定の概要

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

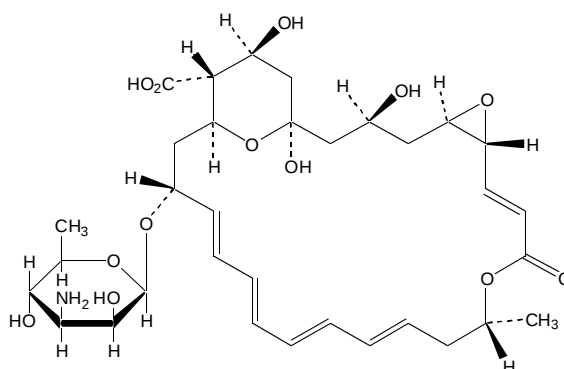
化学名：(1*R**,3*S**,5*R**,7*R**,8*E*,12*R**,14*E*,16*E*,18*E*,20*E*,22*R**,24*S**,25*R**,26*S**)-22-(3-Amino-3,6-dideoxy-β-D-mannopyranosyloxy)-1,3,26-trihydroxy-12-methyl-10-oxo-6,11,28-trioxatricyclo[22.3.1.0^{5,7}]octacos-8,14,16,18,20-pentaene-25-carboxylic acid

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 安全性に関する検討

(1) 毒性

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^{1), 12), 13)}。

短期反復投与毒性試験

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、また血液及び各臓器における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¹⁾。

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¹³⁾。

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食餌拒否が観察され、4 日後に投与中止され、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 投与群では食餌拒否が発生し

た¹³⁾。

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、嘔吐、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。一過性の下痢はおそらく局所的な腸の刺激によると考えられている¹⁴⁾。

長期毒性試験

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^{13),15)}。

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¹³⁾。なお、試験中に試験動物のジステンパーへの感染や妊娠が認められた。

繁殖性試験

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一の食餌を与え、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、妊娠及び保育状態、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¹⁶⁾。

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影響はみられなかった¹⁷⁾。

3 世代繁殖試験の F1 の 2 産目の児（F2b）の 10 匹の雄ラットに对照食餌を与え、成熟時にナタマイシン（0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日）を胃挿管法により 7 日間反復投与し、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、生存数及び死亡胎児数に差はなく、繁殖能への影響を示

す所見は得られなかった¹⁶⁾。

催奇形性試験

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、胃挿管法により両親と同量のナタマイシン (0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日) を投与し、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对照群との差はなかった¹⁷⁾。

雌ウサギ (各群 10 ~ 12 匹) に妊娠 6 ~ 18 日の間、胃挿管法によりナタマイシン (0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日) を投与し、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は对照群との差はなかった¹⁸⁾。

ダッチ・ベルテッドウサギ (各群 15 匹) に妊娠 6 ~ 18 日間、胃挿管法によりナタマイシン (0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日) を投与し、妊娠 29 日に検査した結果、雌親の一般状態、行動及び体重に影響はなく、妊娠所見、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収胚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对照群より低かった。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¹⁹⁾。――

本試験で認められた骨格変異の発現率の上昇は、発生毒性を示す所見であるものの催奇形性を示す所見ではないが、毒性発現の指標ととらえると無毒性量 (NOAEL) は 5 mg/kg 体重/日となる。しかしながら、JECFA における評価³⁹⁾でも指摘されているようにウサギへの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考えられる。

発がん性試験

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、雌雄の平均体重は对照群に比べ約 10%減少し、摂餌量は、雄で最初の 1 年間で对照群より約 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、各種白血球数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¹⁵⁾。

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^{6),7)}。約 50%のナタマイシンが擬似胃液中で 1 時間で分解した²⁹⁾。

A) 急性毒性試験

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³⁰⁾。

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³¹⁾。

B) 短期反復投与毒性試験

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、腎及び肝の絶対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³²⁾。

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³³⁾。

C) 遺伝毒性試験

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^{20),21)}。

一般薬理試験

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¹⁴⁾。

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³⁷⁾。

全身性糸状菌症の患者 (10 名) へのナタマイシン (250 ~ 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。において、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、嘔吐及び下痢が同様に発生すると報告されている³⁸⁾。

遺伝毒性試験

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^{20), 21)}。

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¹⁷⁾。 —

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 µg/plate)^{c)} 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 µg/mL)^{d)} 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 µg/mL、S9mix 非存在下: 10 ~ 30 µg/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^{e)}。

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有さないものと考えられる。

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³⁵⁾。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³⁶⁾。

(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³⁹⁾。

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、胆管結紮ラットでは正常動物より約 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、腹腔内投与した場合、投与放射能の 40%が胆汁中から回収され、吸収されたもののうち、尿中に排泄されるのは約 60%程度と推定された⁴⁰⁾。

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³⁹⁾。

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⁴¹⁾。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²²⁾。

（３）微生物の耐性

ナタマイシンは、ポリエンマクロライド系抗菌性物質であり、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-ポリエン複合体を形成し、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、皮膚糸状菌及び他の真菌、酵母及び酵母様微生物に対して活性があり、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²²⁾。酵母等はナタマイシンに対して耐性を示すとの報告はないが、ある種の皮膚糸状菌は耐性がある。酵母にナタマイシン耐性を誘発させることは困難であり、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が存在しないことは予期し得るものとの報告がある²³⁾。また、臨床上の使用において耐性が発生したという記録はないとのことである。

アムホテリシン B はナタマイシンに交差耐性を示さず^{25),26)}、ナイスタチン及びアムホテリシン B 耐性微生物はナタマイシンの影響を受け²⁷⁾、広く選択したナイスタチン耐性酵母もナタマイシンに対して通常の反応を示した²⁸⁾。ナタマイシン、ナイスタチン及びアムホテリシン B の間の交差耐性を示唆する報告もある²⁴⁾。

6 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、分解物にも関連している。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⁴²⁾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)^{a)}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ダ症の治療に経口で用いられるが、細菌に対して拮抗活性を示さずであり、通常の腸内細菌叢へも重要な影響は示さない。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の使用することに関する問題点はについて、以下のとおり因子を考慮すべきである。

- (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時、腸内細菌叢に対して、おける高レベルなですみやかな耐性菌を出現させ、治療薬としての効果が失効するがあること。
- (2) 特定グループ (テトラサイクリン系等) のある抗生物質がような、あるそのグループの他の抗生物質に対してグループへの耐性が他のグループに対する交差耐性を伴うこと。
- (3) 抗生物質及び耐性を誘導しやすい関連のない薬物に対するへ同時に耐性を同時にを伝達すること (多剤耐性)。
- (4) 非病原性無毒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り、使用による誘導ではない。――

――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

びアン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、異なる細胞膜壁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。

ナタマイシンは、マイコトキシンを産生するかびの食品表面における成長を防ぐ添加物として使われており、これは重要な役割であり、食品に医療用抗生物質を使うことについての不安を払拭するに十分であると専門家は考えている。

(2) EU 科学委員会 (SCF) における評価⁴³⁾

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) 感受性の範囲抗菌域が比較的狭い；
- (b) 突然変異による自然に生じる高度に耐性を持つ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の減少は非常に限られている；
- (e) 全体の中の耐性株の分散は示されていない。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、通常的环境において生じた変異株が成長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ブーセヌナチュラルチーズ (セミハード) 全体のリンド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/dm² (1 dm²= 100 cm²) 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 (EMEA) における評価^{b)}

1998 年における EMEA 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、無毒性量 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)	EMEA (1998) ADI= 0.06 mg/kg/日

7 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 (食料需給表⁵³⁾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)。

(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、本物質の難吸収性による物理的な要因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を有し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。

イヌを用いた 90 日間及び 2 年間反復投与試験の結果については、イヌはラットより消化管への影響について感受性が明らかに高いこと、供試動物数が少ないこと及び飼育環境の問題などから ADI の設定根拠とするには適切ではないと考えられ

る。また、ウサギを用いた催奇形性試験において、骨格変異の発現率の上昇が認められているが、これは発生毒性を示す所見であるものの、催奇形性を示す所見ではなく、ウサギへの抗生物質投与の妥当性も踏まえ、本試験結果から ADI を設定することは適切ではないと考える。

一方、ヒトについては、経口投与による臨床データから 600 mg/ヒト/日以上で悪心、嘔吐及び下痢が認められている。

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

【引用文献】

- 1) Struyk AP, Hoette I, Drost G, Waisvisz JM, van Eek T, Hoogerheide JC. Pimaricin, a new antifungal antibiotics. In:Antibiotics Annual. p 878-885 (1957-1958). Medical Encyclopedia, Inc., New York.
- 6) 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).
- 7) Brick H. Natamycin (review article); Analytical profiles of drug substances (1981) 10: 513-561.
- 12) 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).
- 13) Levinskas GJ, Ribelin WE, Shaffer CB. Acute and chronic toxicity of pimaricin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1966) 8: 97-109.
- 14) 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).

- 15) Levinskas GJ *et al.* Two-year feeding to rats. Unpublished report from the Central Medical Dept., American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1963).
- 16) Levinskas GJ. Successive Generation Studies. Unpublished report from the Central Medical Dept., American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1963).
- 17) Cox GE, Bailey DE, Morgareidge K. Unpublished report (No.1-1052) from Food and Drug Research Laboratories Inc., submitted to the WHO (1973).
- 18) 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).
- 19) 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).
- 20) Khoudokormoff B. Potential carcinogenicity of some food preservatives in the presence of traces of nitrite. *Mut. Res.* (1978) 53: 208-209.
- 21) Khoudokormoff B. Short-term microbial tests on mutagenicity of natamycin and its products of degradation. (Gb Documentation archive nr 10.545) (1983).
- 22) Raab WP. Natamycin (pimaricin). Its properties and possibilities in medicine. Georg Thieme Publishers, Stuttgart (1972).
- 23) Khoudokormoff B, Petru M. On the possible development of antibiotic resistance amongst by American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1974).
- 24) Athar MA, Winner HI. The development of resistance by *Candida* species to polyene antibiotics *in vitro*. *J. Med. Microbiol.* (1971) 4: 505-517.
- 25) Bondenhoff J. Resistance studies of *Candida albicans*, with special reference to two patients subjected to prolonged antimycotic treatment. *Scand. Dent. J.* (1968) 76: 279.
- 26) Littman ML, Pisano MA, Lancaster RM. Induced resistance of *Candida* species to nystatin and amphotericin B. In:Antibiotics Ann.:981. Medical Encyclopedia, New York, NY (1958).
- 27) 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).
- 28) Hejzlar M, Vymola F. Comparative study of pimaricin and fungicidin activity *in vitro*. *J. Hyg. Epidem. (Praha)* (1970) 14: 211.
- 29) Morgenstern AP, Muskens GJAM. Further data on the toxicity of the decomposition products of pimaricin. Unpublished report submitted to the WHO by Gist-Brocades NV, Delft, The Netherlands (1975).
- 30) Ottens H. Unpublished report submitted to the WHO by Royal Netherlands Fermentation Industries, Delft, The Netherlands (1965).
- 31) van Eeken CJ, Wubs W. (1-11-76) Acute intraperitoneal toxicity of natamycin and it's

- decomposition compounds in Mice. Project7904 (Gb documentation archive no 15.465) (1976).
- 32) Hutchison EB *et al.* Acid-degrade pimaricin: ninety-day repeated feeding to rats. Unpublished report by American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1966).
 - 33) Wieriks J. Pimaricin 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).
 - 35) 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).
 - 36) 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).
 - 37) WHO Technical Report Series No. 430, 1969, the 12th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.
 - 38) 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.
 - 39) NATAMYCIN (WHO Food Additives Series 438/2001 資料).
 - 40) Meier AM, Hespe W. Het metabolisme van pimaricine in rat. II: Onderzoek naar de resorptie, ontleding in maagdarmkanaal en eliminate met behulp van pimaricine-¹⁴C (Gb documentation archive no 20.504) (1979).
 - 41) van Wijk L. De excretie met de urine van oraal ingenomen pimaricine. (Gb documentation archive no 7409) (1967).
 - 42) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological Evaluation of certain food additives (1976).__
 - 43) Report of the Scientific Committee for Food of Natamycin (Opinion expressed 31 October 1979).
 - 53) 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)
 - a) 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).
 - b) NATAMYCIN SUMMARY REPORT (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit EMEA/MRL/342/98-FINAL) February 1998.__
 - c) 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.

d) Riach CG, Willington SE. Natamycin: Mouse Lymphoma mutation assay. (1993) IRI
Project No. 753495. Inveresk Research International Report No. 9284.

e) Leddy IA. Natamycin: Chromosomal aberrations assay with Chinese hamster ovary
cells in vitro. (1993) IRI Project No. 753500. Inveresk Research International Report
No. 9282.

ナタマイシン安全性試験結果

試験項目	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	12
	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	13
	単回	モルモット			LD ₅₀ : 450 mg/kg 体重	1
	単回	雄ウサギ			LD ₅₀ : 1,420 mg/kg 体重	13
	単回	イヌ			LD ₅₀ : 1,000 mg/kg 体重	12
短期毒性	5-10 週間	ラット		50 ~ 70 mg/kg 体重/日	発育、血液又は組織に影響なし。 NOAEL : 70 mg/kg 体重/日	1
	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	13
	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、食餌拒否のため 4 日で中止。1,250 ppm 投与群で食餌拒否。625、1,250 ppm 群で下痢がみられた。	
	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、嘔吐、わずかな体重、平均摂餌量の減少がみられた。 NOAEL : 42.5/25 mg/kg 体重/日	14
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 ヶ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	13 15
	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。	13
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。	16
	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	17
	7 日間	ラット	雄(3世代試験の F2) 10、雌(未処理) 2	0、5、15、50、100 mg/kg 体重/日	着床数、生存数及び死亡胎児数に差はなく、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	16
催奇形性	妊娠 6 ~ 15 日	ラット	雌(3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差はなかった。 NOAEL : 100 mg/kg 体重/日	17

識 標	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.
	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	18
	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	19
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	15
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。	14
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。	37
			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 の <u>が</u> 一様に発生	38
遺 伝 毒 性	Rec-Assay (Kada) インキュベーション 24時間 (37℃)	<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。	20
	Rec-Assay (Kada) インキュベーション 24時間 (37℃)	<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。	21
	Ames インキュベーション 1又は2日間 (37℃)	TA98, TA100, TA1535, TA1538 WP2trp ⁻ WPuvrA ⁺		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つ た。	21
		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。	17
	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。	22

識 標	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.
		マウスリ ンパ腫 L5178Y		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。	d
	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。S9mix の有無に関わらず、ナタマイシン処 理群では倍数体の発生頻度が増加した。	e