資料３

ナタマイシンの食品健康影響評価に関する審議結果についての御意見・情報の募集結果関係資料

１　ナタマイシンの食品健康影響評価に関する審議結果についての御意見・情報の募集結果について …… 1

２　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 …… 6

ナタマイシンの食品健康影響評価に関する
審議結果についての御意見・情報の募集結果について

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	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。 （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、抗生物質の使用方法、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。	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。 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。 （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、耐性真菌が通常の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。 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。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	（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。	（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（*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になります。
	（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。	（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。 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。 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。
	（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こと自体、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。	（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になります。 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。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	（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。	（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。
2	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。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示した上で、広く国民の意見を求めるべきである。	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。 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。 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。 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。
3	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る。 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。 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. *J. Antimicrob. Chemother.* (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	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。 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、*C. albicans* 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

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	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。 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。	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。 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。 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。
4	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る。 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。 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。 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	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。 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。 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。 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

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	を採用する」ということにはなり得ないと考える。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。	ないことが確認されています。
5	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る。 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る。 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る。	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。 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が、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。 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。

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[注 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/dm^2 表面（1 dm^2=100 cm^2）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

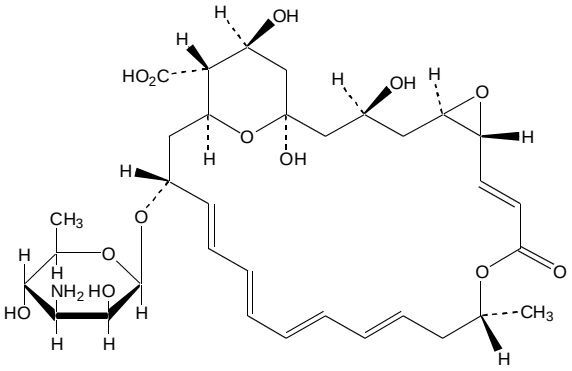
化学名：(1*R**,3*S**,5*R**,7*R**,8*E*,12*R**,14*E*,16*E*,18*E*,20*E*,22*R**,24*S**,25*R**,26*S**)-22-(3-Amino-3,6-didioxy-β-D-mannopyranosyloxy)-1,3,26-trihydroxy-12-methyl-10-oxo-6,11,28-trioxatricyclo[22.3.1.$0^{5,7}$]octacosa-8,14,16,18,20-pentaene-25-carboxylic acid

化学式：$C_{33}H_{47}NO_{13}$

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 LD_{50} 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、骨髄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)]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 LD_{50} 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 LD_{50} 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 cm^2 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、膵臓、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^{14}C-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±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。^{14}C-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、ポリエンマクロライド系抗生物質であり、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-ポリエン複

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、臨床上の使用において耐性が発生したという記録はない。

ポリエ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、耐性真菌が通常の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: 48[39)]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、通常の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 dm^2= 100 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（EMEA）における評価[38)]

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、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

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 LB*l*. 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. Teratogenecity 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, Nijimegen, 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, Nijimegen, 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 pimaricin. Unpublished rport 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 it's decomposition compounds in Mice. Project7904 (Gb documentation archive no 15.465) (1976).
26) Hutchison EB *et al.* Acid-degrade pimaricin: ninety-day repeated feeding to rats. Unpublished report by American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1966).
27) 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).
28) Meier AM, Hespe W. Het metabolisme van pimaricine in rat. II: Onderzoek naar de resorptie, ontlending in maagdarmkanaal en eliminate met behulp van pimaricine-^{14}C (Gb documentation achive no 20.504) (1979).
29) van Wijk L. De excretie met de urine van oraal ingenomen pimaricine. (Gb documentation archive no 7409) (1967).
30) Raab WP. Natamycin (pimaricin). Its properties and possibilities in medicine. Georg Thieme Publishers, Stuttgart (1972).
31) Ziogas BN, Sisler HD, Kusby WR. Sterol content and other characteristics of pimaricin-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 pimaricin 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

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.
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。	
	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〉	6
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(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

試験種類	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.
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	刺激感応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、下痢が一様に発生。	18
遺伝毒性	Rec-Assay (Kada) インキュベーション 24 時間 (37℃)	*Bacillus subtilis*、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℃)	*Bacillus subtilis*、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℃)	TA98, TA100, TA1535, TA1538 WP2*trp*⁻ WP*uvrA*⁻		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

讖鬮	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 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。	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