

(案)

動物用医薬品評価書

ナナフロシン

2012年10月

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）	7
(1) 薬物動態試験（ラット、経口投与）	7
(2) 薬物動態試験（ラット、皮下投与）	9
(3) 薬物動態試験（牛、経皮投与）	9
2. 残留試験	9
(1) 残留試験（牛、経口投与）	9
(2) 残留試験（牛、経皮投与）〈参考データ〉	10
(3) 残留試験（乳汁、経口投与）	10
(4) 残留試験（乳汁、経皮投与）〈参考データ〉	11
3. 遺伝毒性試験	11
4. 急性毒性試験	13
5. 亜急性毒性試験	13
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）	13
(2) 1か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉	14
(3) 3か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉	15
6. 慢性毒性及び発がん性試験	16
7. 生殖発生毒性試験	16
(1) 生殖発生毒性試験（ラット：皮下投与）〈参考データ〉	16
8. 対象動物を用いた試験	16
(1) 安全性試験（牛、経口投与）	16
(2) 安全性試験（牛、経皮投与①）〈参考データ〉	17
(3) 安全性試験（牛、経皮投与②）〈参考データ〉	17

(4) 安全性試験（牛、経皮投与③）〈参考データ〉	17
9. その他の試験	17
(1) 皮膚刺激性試験	17
(2) 眼刺激性試験	17
10. 微生物学的影響に関する試験	17
(1) 臨床分離菌に対する MIC	17
III. 食品健康影響評価（案）	18
1. 毒性学的 ADI について	18
2. 微生物学的 ADI について	19
3. ADI の設定について	19
・ 別紙：検査値等略称	20
・ 参照	21

DRAFT

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）

2009年 3月 10日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について  
要請（厚生労働省発食安第0310001号）、関係資料の接受

2009年 3月 12日 第277回食品安全委員会（要請事項説明）

2012年 10月 9日 第60回肥料・飼料等専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭（委員長）  
見上 彪（委員長代理）  
小泉 直子  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪（委員長）  
小泉 直子（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
本間 清一

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2009年7月9日から

5

(2012年6月30日まで)

小泉 直子（委員長）  
熊谷 進（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
上安平 浏子  
石井 克枝  
村田 容常

6

7

8

9

10

11

1 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長)

津田 修治 (座長代理)

青木 宙 舘田 一博

秋葉 征夫 戸塚 恭一

池 康嘉 細川 正清

今井 俊夫 宮島 敦子

江馬 眞 山中 典子

桑形 麻樹子 吉田 敏則

下位 香代子

高橋 和彦

2

3

4

DRAFT

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

## 要 約

抗生物質である「ナナフロシン (CAS No. 52934-83-5)」について、動物用医薬品承認申請時資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

[以下、調査会終了後作成。]

DRAFT

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ナナフロシン（ナナオマイシン A）

7 英名：Nanafrocin（Nanaomycin A）

8

9 3. 化学名

10 英名：1S, 3R-3, 4, 5, 10 tetrahydro-9-hydroxy-1-methyl-5, 10-dioxo-1H-naphtho [2,  
11 3-C] pyran-3-acetic acid

12 CAS (No. 52934-83-5)

13

14 4. 分子式

15  $C_{16}H_{14}O_6$

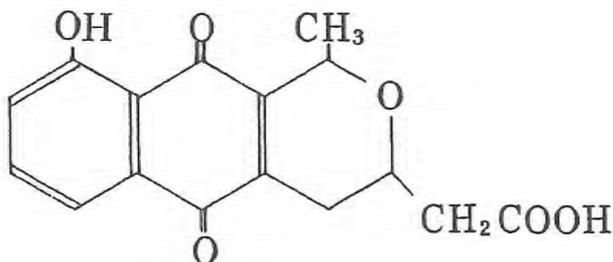
16

17 5. 分子量

18 302.28

19

20 6. 構造式



21

22

(参照 2) [\[薬事資料、化学等 P2\]](#)

23

24 7. 使用目的及び使用状況

25 ナナフロシンは、*Streptomyces rosa var. notoensis* から生成され、主にグラム陽性菌  
26 並びにミクロスポラム及びトリコフィトン等の糸状菌に対して抗菌活性を有し、牛の白  
27 癬症の治療に有効とされる。菌の呼吸を阻害し、RNA 及び DNA の合成を阻害するこ  
28 とで、抗菌作用を示す。

29 (参照 2) [\[薬事資料、化学等、p2、薬効薬理、p23、慢性毒性試験緒言、p79\]](#)

30 日本では、動物用医薬品として、牛の皮膚糸状菌症に対する外用剤が承認されている。

31 [\[動物用医薬品データベース\]](#)

1 既存の抗生物質の系統別分類ではいずれのグループにも属さず、ヒト用医薬品として  
2 は使用されていない。

3 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。

## 5 II. 安全性に係る知見の概要

6 本評価書では、薬事法に基づく承認申請時資料等をもとに、ナナフロシンの毒性に関  
7 する主な知見を整理した。

### 9 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）

#### 10 (1) 薬物動態試験（ラット、経口投与）

11 ラット（SD 系、8 週齢）を用いたナナフロシン油剤（50 倍液、20 mg/mL）の単回  
12 強制経口投与（20 mg/kg 体重）試験が実施された。組織、血清、糞及び尿中のナナフロ  
13 シン濃度の測定結果を表 1～3 に示した（検出限界：0.025 mg/kg 又は L）。

14 肝臓、腎臓、心臓、肺、筋肉、胃及び血清では、投与 1 時間後に最高値が得られ、経  
15 時的に値が減少した。筋肉では、投与 3 時間後に検出限界未満となった。投与 24 時間  
16 後では、ほとんどの組織（肝臓、腎臓、心臓及び肺）及び血清中で検出限界未満となっ  
17 たが、胃ではわずかに検出された（雄：0.034 mg/kg、雌：0.054 mg/kg）。各組織への  
18 吸収移行量は、雄より雌の方が大きい傾向が認められた。

19 投与後 24 時間の尿及び糞中から検出されたナナフロシンの合計は、雄 1.477 及び雌  
20 1.906 mg/kg 体重であった。糞中からはそれぞれ 1.168 及び 1.036 mg/kg 体重で、糞中  
21 回収率は投与量の 10 %以下と考えられた（雄：5.8、雌：5.2 %）。

22 尿中の代謝物の検討では、TLC によりナナオマイシン D が検出された。HPLC によ  
23 る定量では、ナナフロシンの 1/20 以下の濃度であったが、ナナフロシンは水溶液中で不  
24 安定であり、HPLC 測定用試料液の作製中に分解してナナオマイシン D を生じる可能性  
25 があるため、排尿時から存在したものであるかどうかは不明であった。（参照 2）  
26 [\[薬事資料、概要、p28～34、ナナオマイシンのラットにおける吸排試験、p132～152\]](#)

1 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

1 表 1 ラットにおけるナナフロシンの強制経口投与 (20 mg/kg 体重) 後の  
 2 組織中濃度 (mg/kg)

試料	性別	投与後時間 (h)			
		1	3	6	24
肝臓	雄	0.88	0.72	0.59	<0.025
	雌	2.0	0.63	0.78	<0.025~0.036 <sup>a</sup>
腎臓	雄	1.1	0.49	0.36	<0.025
	雌	1.6	0.39	0.35	<0.025
心臓	雄	0.17	0.06	<0.025~0.038 <sup>a</sup>	<0.025
	雌	0.77	0.11	0.091	<0.025
肺	雄	0.17	0.084	0.059	<0.025
	雌	0.58	0.14	0.096	<0.025
筋肉	雄	0.09	<0.025	<0.025	—
	雌	0.2	<0.025	<0.025	—
胃	雄	62	40	23	0.034
	雌	90	43	22	0.054

3 (10 匹を 1 検体として各 3 検体の平均値)

4 a 測定値の一部が検出限界 (0.025 mg/kg) 未満

5  
 6 表 2 ラットにおけるナナフロシンの強制経口投与 (20 mg/kg 体重) 後の  
 7 血清中濃度 (mg/L)

性別	投与後時間(h)				
	1	3	6	12	24
雄	0.88	0.43	0.30	0.14	<0.025
雌	3.0	0.56	0.53	0.16	<0.025

8 (1 群 10 匹を 1 検体として各 3 検体の平均値)

9  
 10 表 3 ラットにおけるナナフロシン強制経口投与 (20 mg/kg 体重) 後  
 11 24 時間の糞尿中排泄量 (μg)

性別		尿	糞	合計
雄	① 群	273	763	1,036
	② 群	185	968	1,153
雌	① 群	371	609	980
	② 群	506	435	941

12 (投与後 24 時間までの全尿、全糞を採取し、1 群 3 匹を 1 検体とした分析値)

13 (糞尿を採取したラットの平均体重 : 雄 247 g、雌 168 g)

14

1 (2) 薬物動態試験 (ラット、皮下投与)

2 ラット (Wistar 系、雄、3 匹/群) を用いたナナフロシンの単回皮下投与 (5 mg/kg 体  
3 重) 試験が実施された。

4 血清及び組織中のナナフロシン濃度の測定結果を表 4 に示した。血清では投与 0.5 時  
5 間後、各組織では投与 1 時間後に検出され、投与 8 時間後では血清でわずかに検出され  
6 たが、組織ではほとんど検出されなかった。本物質は、吸収が速かで各組織に分布する  
7 が、排泄は速いと考えられた。また、投与 1 時間後の腎臓の値が高いことから腎臓排泄  
8 が多いと考えられた。(参照 2) [薬事資料、概要 p28~34]

10 表 4 ラットにおけるナナフロシン皮下投与 (5 mg/kg 体重) 後の  
11 組織中濃度 (µg/kg 又は L)

試料 <sup>a</sup>	投与後時間 (h)					
	0.5	1	2	4	8	24
血清	1,371	478.7	295.1	119.6	26.7 <sup>b</sup>	検出せず
肝臓	—	366.1	—	—	± <sup>c</sup>	—
腎臓	—	631.1	—	—	±	—
胃	—	105.4	—	—	±	—
心臓	—	167.3	—	—	検出せず	—
脾臓	—	38.8	—	—	検出せず	—
脳	—	46.4	—	—	検出せず	—
肺	—	229.9	—	—	±	—

12 <sup>a</sup> 血清中濃度 : 3 匹の平均値、組織中濃度 (1 時間) : 2 匹の平均値、  
13 組織中濃度 (8 時間) : 1 匹の値

14 <sup>b</sup> 2 匹の平均値 (残り 1 匹は ±)

15 <sup>c</sup> ± : 10 µg/kg 以下 (trace を表す)

17 (3) 薬物動態試験 (牛、経皮投与)

18 牛 (2 頭) にナナフロシン油剤 (10,000 倍) を 7 日間塗布 (100 mL/頭/日) し、塗布  
19 中及び塗布後の血中への移行が調べられた。血中からは検出されなかった。(参照 2) [薬  
20 事資料、概要、p34、ナナオマイシン A の牛に対する吸収排泄試験、p40~49]

22 2. 残留試験

23 (1) 残留試験 (牛、経口投与)

24 子牛 (ホルスタイン種、雌、3 頭/試験群、1 頭/対照群) にナナフロシンを 4 日間混餌  
25 投与 (油剤 5 mL (ナナフロシン 0.5 mg/mL) /頭/日、対照群 : 無投与) し、最終投与 1  
26 日後 (2 頭)、5 日後 (1 頭) の血清及び組織 (肝臓、腎臓、筋肉、第 4 胃、肺及び心臓)  
27 中の残留が HPLC により測定された。

1 最終投与 1 日後及び 5 日後ともに、調べたいずれの組織及び血清中からもナナフロシ  
 2 ンは検出されなかった（定量限界：0.0125 mg/L（血清）及び 0.025 mg/kg（組織））。（参  
 3 照 2）[\[薬事資料、ナナオマイシン油剤の経口投与による牛乳及び牛体内中残留性試験、p66～75\]](#)

4  
 5 **(2) 残留試験（牛、経皮投与）〈参考データ〉**

6 牛（和牛、雄、7～8 か月齢、4 頭）を用いたナナフロシンの 7 日間経皮投与（油剤  
 7 10 及び 100 mL（ナナフロシン 0.1 mg/mL）/頭/日、塗布）試験が実施された。投与量  
 8 は、野外試験における 1 日当たり使用最高量（1 mL/100 cm<sup>2</sup>）の約 10 倍とし、回数は  
 9 通常単回投与であるが 7 日間連続投与した。

10 最終投与 1 時間後に 10 mL 投与の 2 頭の各塗布部位（頭頸部又は体側部）の皮膚を  
 11 微量採取しナナフロシン濃度を測定した。最終投与 2 及び 7 日後に各 2 頭（10 及び 100  
 12 mL 塗布）の血液（血清）及び組織（塗布部位直下の脂肪付き筋肉、筋肉（バラ肉））、  
 13 腎臓、腎脂肪及び肝臓）中の残留を HPLC により測定した。

14 測定結果を表 5 に示した。

15 最終投与 2 及び 7 日後において、いずれの投与量の被験牛のいずれの試験部位からも  
 16 ナナフロシンは検出されなかった。（参照 2）[\[薬事資料、概要、p36～37、牛におけるナナオマイ  
 17 シン A の残留試験、p50～64\]](#)

18  
 19 表 5 牛におけるナナフロシン経皮投与後の組織中濃度（mg/kg 又は L）

検体	投与量 (塗布) (mL/日)	塗布部位 <sup>a</sup>	最終投与後時間		
			1 時間	2 日	7 日
A	10	頭頸部	2.4 <sup>b</sup>	—	全部位 検出せず <sup>c</sup>
B	10	体側部	1.6 <sup>b</sup>	全部位 検出せず <sup>c</sup>	—
C	100	頭頸部	—	全部位 検出せず <sup>c</sup>	—
D	100	体側部	—	—	全部位 検出せず <sup>c</sup>

20 —：検査実施せず 検出限界：0.0125 mg/kg 又は L

21 <sup>a</sup> 塗布部位の面積：90 cm<sup>2</sup>（牛 A 及び B）、900 cm<sup>2</sup>（牛 C 及び D）

22 <sup>b</sup> 塗布部位の皮膚（毛を含む、約 1 cm<sup>2</sup>（0.2 g））の測定結果

23 <sup>c</sup> 血液（血清）及び各組織（塗布直下筋肉、バラ肉、腎臓、腎脂肪、肝臓）の測定結果

24  
 25  
 26 **(3) 残留試験（乳汁、経口投与）**

27 泌乳牛（ホルスタイン種、3 頭、産歴 2～4 回、泌乳量約 20 kg/日）にナナフロシンを  
 28 4 日間混餌投与（油剤 10 mL（ナナフロシン 0.5 mg/mL）/頭/日、24 時間毎（夕方搾乳

1 直後)) し、投与前、投与期間中及び最終投与後 1、2 及び 3 日の乳汁 (4 分房の合乳)  
2 中の残留が HPLC により測定された。

3 投与前から最終投与後 3 日までの試験期間中において、3 頭のいずれの乳汁からもナ  
4 ナフロシンは検出されなかった (定量限界 : 0.0125 mg/L)。 (参照 2) [薬事資料、ナナオマ  
5 イシン油剤の経口投与による牛乳及び牛体内中残留性試験、p66~75]  
6

#### 7 (4) 残留試験 (乳汁、経皮投与) (参考データ)

8 乳牛 (2 頭、2 及び 4 歳) を用いたナナフロシンの 7 日間経皮投与 (油剤 100 mL (ナ  
9 ナフロシン 0.1 mg/mL) /頭/日、塗布) 試験が実施された。

10 投与量は、1 日当たり常用最高量の約 10 倍とし、回数は通常単回投与であるが 7 日間  
11 連続投与した。塗布部位は、頭頸部 (1 頭) 及び体側部 (1 頭) とした。最終投与後 1、  
12 2、3 及び 5 日に採乳し、ナナフロシンの乳汁中濃度を HPLC により測定した。

13 2 頭の牛で、いずれの時点においても、乳汁からナナフロシンは検出されなかった。(検  
14 出限界 : 0.0125 mg/L) [薬事資料、概要、p36~37、牛におけるナナオマイシン A の残留試験、p50~  
15 64]  
16

### 17 3. 遺伝毒性試験

18 ナナフロシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 6 及び 7  
19 に示した。(参照 2) [薬事資料、概要 p15~16、遺伝毒性に関する資料 (1)、(2)、(3) p157~187]  
20

21 表 6 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100	0~0.6 mg/plate (-S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98	0.05~0.4 mg/plate (+S9)	陽性
	<i>S. typhimurium</i> TA100	0.2~0.4 mg/plate (+S9)	陽性
染色体異常試 験	チャイニーズハムスター肺由 来培養細胞 (CHL 細胞)	0、0.05、0.1、0.2 µg/mL <sup>a</sup> (-S9)	陰性
	チャイニーズハムスター肺由 来培養細胞 (CHL 細胞)	5 µg/mL <sup>b</sup> (+S9)	陽性

22 <sup>a</sup> : 0.2 µg/mL (50 %増殖抑制濃度)

23 <sup>b</sup> : 5 µg/mL (50 %増殖抑制濃度)

24

1 表 7 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス (ICR 系) 骨髄細胞 (雄 5 匹/群)	0, 5, 10, 20 mg/kg 体重 <sup>a</sup> 2 回腹腔内投与 (初回投与 24 時間後に再投与)	陰性

2 <sup>a</sup> : 20 mg/kg 体重 (マウス腹腔内投与の LD<sub>50</sub> 値 : 41.0 mg/kg 体重の約 1/2 量)

3  
4 ナナフロシンは、*in vitro* の復帰突然変異試験において、代謝的活性化した場合に陽  
5 性であったが、その突然変異の頻度は陽性対照物質に比較して低いものであった。及び  
6 哺乳動物培養細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験においても、代謝活性化した場合  
7 にのみ陽性であった。染色体異常試験では、S9 (5 µg/mL) 処理 18 時間後で染色体  
8 異常細胞の出現率が 6% (背景レベル: 2%) と、擬陽性と判定され、処理 42 時間後で  
9 は 3% (背景レベル: 1%) で、陰性と判定され、きわめて弱い染色体異常誘発能を持  
10 つ可能性が疑われたが、この異常は回復されるものと考えられた。極めて弱い陽性と判  
11 定された。1.25 及び 2.5 µg/mL では処理 18 及び 42 時間後とも出現率が 0~2% で陰  
12 性と判定された。

13 *in vivo* の試験では、マウスを用いた小核試験で陰性であったことと併せ、ナナ  
14 フロシンは、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性を示さないと考えられた。

15  
16 専門委員コメント 1

17 代謝活性化物質が骨髄細胞に到達していますか？

18  
19 専門委員コメント 2

20 肝臓、腎臓など、比較的組織中濃度の高い臓器における遺伝毒性も問題ないと判断可  
21 能なのでしょうか？

1 4. 急性毒性試験

2 マウス及びラットを用いて各投与経路（経口、腹腔内及び皮下）によるナナフロシンの  
3 急性毒性試験が実施されている。

4 結果を表 8 に示した。（参照 2）[薬事資料、概要 p10]

5

6 表 8 ナナフロシンの急性毒性試験結果 (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (95%信頼限界)	
		雄	雌
マウス	経口	142.5 (125.5~161.9)	134.9 (122.5~148.6)
	腹腔内	41.0 (36.2~46.4)	37.4 (35.0~40.0)
	皮下	60.7 (46.7~78.9)	51.0 (43.8~59.4)
ラット	経口	220.0 (194.4~249.1)	165.0 (142.0~191.7)
	腹腔内	22.6 (19.4~26.5)	23.7 (20.9~26.9)
	皮下	29.5 (25.2~34.6)	33.0 (28.3~38.5)

7

8 マウス及びラットにおいて雌雄ともに、経口投与による LD<sub>50</sub> の方が、他の 2 つの投  
9 与経路による LD<sub>50</sub> よりも高い値であった。

10

11 5. 亜急性毒性試験

12 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）

13 ラット（Wistar 系、5 週齢、雌雄各 15 匹/群）を用いたナナフロシンの 90 日間強制  
14 経口投与（0、5、15、45 及び 78 mg（力価）/kg 体重/日）試験が実施された。投与終  
15 了後、雌雄各 5 匹/群には、30 日間の休薬期間を設定した。

16 一般状態の観察は、毎日行い、体重及び摂餌量の測定は、投与開始後 1 か月は 3 日毎、  
17 それ以降は 6 日毎に実施した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病  
18 理組織学的検査は、90 日間投与終了後に雌雄各 10 匹/群について行い、30 日の休薬期  
19 間を設定した雌雄各 5 匹/群については休薬期間終了後に実施した。

20 一般状態では、45 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与 5~15 分後頃から自発運動量の  
21 減少がみられ、投与 1 時間後頃に回復した。これは、投与期間中繰り返し認められた。  
22 78 mg/kg 投与群では、立毛及び腹臥などがみられた。

23 体重は 45 mg/kg 体重/日以上投与群で増加抑制が認められ、摂餌量は 78 mg/kg 体重/  
24 日投与群で軽度の減少がみられた。尿量は、いずれの群においても変化は認められな  
25 かったが、全投与群で 90 日間の投与期間を通して暗赤色の着色が認められた。

26 尿検査では、45 mg/kg 体重/日以上投与群でケトン体の陽性が認められた。尿量は、  
27 いずれの群においても変化は認められなかったが、全投与群で 90 日間の投与期間を通  
28 して暗赤色の着色が認められた。

1 血液学的検査では、45 mg/kg 体重/日以上投与群でRBC及びHtの軽度減少、45 mg/kg  
2 体重/日以上投与群の雌及び78 mg/kg 体重/日投与群の雄でHbの軽度減少、並びに15  
3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び78 mg/kg 体重/日投与群の雌でWBCの軽度増加が認  
4 められた。

5 血液生化学的検査では、78 mg/kg 体重/日投与群でA/G比の軽度上昇、45 mg/kg 体  
6 重/日以上投与群の雄でALP及びBUNの軽度低下並びにKの軽度上昇が認められた。

7 ~~尿検査では、45 mg/kg 体重/日以上投与群でケトン体の陽性が認められた。~~

8 剖検では、45 mg/kg 体重/日以上投与群で胃の色調及び形状変化（紫色、凹凸）及び  
9 腎臓の軽度腫大が認められた。

10 臓器重量では、全投与群で腎臓重量（雄：比重量、雌：絶対重量）の用量相関的な増  
11 加が認められ、45 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び78 mg/kg 体重/日投与群の雌で胸  
12 腺重量（絶対重量及び比重量）の減少が認められた。また、45 mg/kg 体重/日以上投与  
13 群では、心臓（雌）、肺（雄）、脾臓（雌）、肝臓（雌雄）及び脳（雄）の比重量の増加  
14 がみられ、78 mg/kg 体重/日投与群では、副腎の比重量の増加（雄）及び子宮重量（絶  
15 対重量及び比重量）の減少が認められた。

16 病理組織学的検査では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で腎臓尿細管上皮の褐色顆粒沈  
17 着並びに45 mg/kg 体重/日以上投与群で腎臓尿細管腔の拡張、前胃部の炎症、前胃上皮  
18 の増生過形成及び腸間膜リンパ節細網細胞の増生過形成が認められた。

#### 19 専門委員コメント

20 原記載通り増生で如何でしょうか？

21  
22  
23 30日間の休薬を実施した動物では、以上の変化のうち腎臓の変化を除いていずれも回  
24 復が認められた。（参照2）[薬事資料 p10～14、ラット経口投与による3か月間の慢性毒性試験 p76  
25 ～131]

26 本試験において、全投与群で用量相関的な腎臓重量の増加が認められたことから  
27 NOAELは得られず、LOAELは5 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### 28 29 (2) 1か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉

30 ラット（雌雄各15匹/群）を用いたナナフロシンの1か月間皮下投与（0、0.6、1.7、  
31 5.0、8.7及び15.0 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

32 試験期間中に15.0 mg/kg 体重/日投与群の4例（雌雄各2例）が死亡した。

33 一般状態では、5.0 mg/kg 体重/日投与群で投与開始3日頃から投与部位の硬結が触知  
34 され、投与開始9日頃より被毛粗剛がみられた。8.7 mg/kg 体重/日以上投与群では、自  
35 発運動の減少（投与開始1日から）、投与部位の硬結（投与開始3日頃から）、被毛粗剛  
36 及び立毛（投与開始8又は9日頃から）並びに投与部位の出血、脱毛及び痂皮の形成（投  
37 与開始23日頃から）がみられた。

38 体重は、1.7 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体  
39 重増加の抑制が認められ、摂餌量は、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で投与量の増  
40 加にともない減少する傾向がみられた。飲水量に異常はみられなかった。

1 尿検査では、投与群の尿は、~~茶褐色～暗赤色の着色を示した。~~尿量に異常はみられな  
2 かった。

3 血液学的検査では、~~0.6 mg/kg 体重/日以上投与群で RBC 及び Ht の低下 (雄) 並びに~~  
4 ~~PLT の増加 (雌雄) がみられたが、0.6 及び 1.7 mg/kg 体重/日投与群でみられた変化は、~~  
5 ~~いずれも極軽度であり正常の変動範囲内とされた。~~5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄  
6 で RBC、Ht 及び Hb に低下がみられ、PLT 及び RET に増加がみられた。5.0 mg/kg  
7 体重/日以上投与群の雄並びに~~8.7 mg/kg 体重/日投与群の雌~~では、WBC の増加が認めら  
8 れた。

9 血液生化学的検査では、1.7 mg/kg 体重/日以上投与群で ~~ALP の低下 (雄) 及び中~~  
10 ~~性~~脂肪の増加 (雌)、並びに 5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で A/G 比の低下 (雌雄)、AST  
11 の増加 (雌雄) 及び Chol の増加 (雄) が認められた。

12 臓器重量では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓重量の増加 (雌雄) 並びに 8.7 mg/kg  
13 体重/日以上投与群で胸腺 (雌雄)、前立腺及び精囊の重量低下がみられた。

### 14 専門委員コメント

15 絶対重量か比重量か確認お願いいたします。

16  
17  
18 病理組織学的検査では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で骨髄の造血亢進過形成 (雌雄)、  
19 8.7 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓うっ血 (雌) 及び脾臓髓外造血 (雌雄)、胸腺及び  
20 リンパ節のリンパ球減少 (雌雄) 並びに 15.0 mg/kg 体重/日投与群で腎尿細管褐色顆粒  
21 の沈着 (雌雄)、脾臓のうっ血 (雄) が認められた。(参照 2) [薬事資料、概要 p10~13]

22 ~~本試験において、1.7 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制並びに血液生化学検~~  
23 ~~査値の変動 (中性脂肪の増加 ALP 低下など) が認められたことから、NOAEL は 0.6~~  
24 ~~mg/kg 体重/日と考えられた。~~

### 25 (3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) (参考データ)

26 ラット (雌雄各 15 匹/群) を用いたナナフロシンの 3 か月間皮下投与 (0、0.16、0.38、  
27 0.89、2.11 及び 5.00 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

28 試験期間中に死亡例は認められなかった。

29 体重増加の抑制が 0.38 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 5.0 mg/kg 体重/日投与群の  
30 雌で認められた。摂餌量には明らかな異常はなかった、~~0.89 mg/kg 体重/日以上投与群~~  
31 ~~(雄) で減少がみられたが、極軽度であり正常の変動範囲内とされた。~~

### 32 専門委員コメント

33 資料の表 5-2 に、ごく軽度の変化が破線矢印で示されていますが、これらは正常範囲  
34 とみなされるので、一部、選抜して記載されているものは、削除してよいかと思いま  
35 す。

36  
37  
38 血液学的検査では、WBC の増加低下が 0.89 (雌) 及び 2.11 (雄) mg/kg 体重/日以上  
39 投与群で認められた。

1 血液生化学的検査では、ASTの増加が2.11 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でみられた。  
2 ~~雌では、0.89 mg/kg 体重/日以上投与群で増加が認められたが、極軽度であり正常の変~~  
3 ~~動範囲内とされた。A/G比の低下が0.89 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び2.11 mg/kg~~  
4 ~~体重/日以上投与群の雄でみられたが、極軽度であり正常の変動範囲内とされた。~~

5 臓器重量では、0.89 mg/kg 体重/日以上投与群で胸腺重量の低下（雄）が認められた。

6 剖検及び病理組織学的検査では、0 mg/kg 体重/日群を含む全ての2.11 mg/kg 体重/日  
7 以上投与群で背部皮下の硬結がみられ、組織所見で投与部位の変化として（皮下筋層の  
8 出血、炎症及び壊死）、2.11 mg/kg 体重/日以上投与群では肝脂肪沈着（雌）及び腎尿細  
9 管褐色顆粒の沈着（雌）が認められた。5.0 mg/kg 体重/日投与群では、脾臓のうっ血及  
10 び骨髄の造血亢進過形成が雌雄に認められた。（参照2）[薬事資料、概要 p10~13]

11 ~~本試験において、0.38 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められたことから、~~  
12 ~~NOAELは0.16 mg/kg 体重/日と考えられた。~~

## 15 6. 慢性毒性及び発がん性試験

16 慢性毒性及び発がん性に関するデータは示されていない。

## 18 7. 生殖発生毒性試験

### 19 (1) 生殖発生毒性試験（ラット：皮下投与）〈参考データ〉

20 ラットにナナフロシンを妊娠7から17日まで皮下投与（0、0.6、1.7、5.0及び8.7 mg/kg  
21 体重/日）し、母体及び新生児検査を行い、生殖発生毒性が調べられた。

22 母動物では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の減少がみられ、8.7 mg/kg 体重/  
23 日投与群で体重低下、飲水量減少、死胎数の増加及び生存胎児数の減少が認められた。  
24 生殖能力には影響は認められなかった。

25 胎児については、全投与群で、外形、骨格及び内臓の異常は認められなかった。

26 新生児では、8.7 mg/kg 体重/日投与群で体重低下が認められたが、外形、骨格及び内  
27 臓異常は全投与群で認められなかった。（参照2）[薬事資料、概要 p12~13]

28 本試験においてける母動物に対するNOAELは、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌  
29 量の減少がみられたことから、1.7 mg/kg 体重/日と考えられた。また、児動物に対する  
30 NOAELは、8.7 mg/kg 体重/日投与群で新生児の体重低下が認められたことから、5.0  
31 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

## 34 8. 対象動物を用いた試験

### 35 (1) 安全性試験（牛、経口投与）

36 牛（投与群：3頭（油剤投与）、対照①：1頭（基剤投与）、対照②：1頭（無投与））  
37 にナナフロシン油剤を4日間混餌投与（10 mL（ナナフロシン0.5 mg/mL、実用濃度の  
38 5倍濃度）/500 kg 体重/日、0.01 mg/kg 体重/日相当）した試験が実施された。

39 一般状態の観察、体重測定、体温/脈拍/呼吸数の測定、尿検査、血液学的検査及び血  
40 液生化学検査において、特に問題となる所見はみられなかった。

1  
2 (2) 安全性試験 (牛、経皮投与①) 〈参考データ〉

3 牛 (2頭) にナナフロシン油剤を7日間塗布 (10 mL (ナナフロシン 0.1 mg/mL、実  
4 用濃度) /頭/日、1 mg/頭/日相当) した試験が実施された。塗布2日前、最終塗布2及び  
5 14日後に一般状態の観察、体重測定 (14日後は実施せず) 及び尿検査を行った。

6 一般状態及び各検査において、特に異常な値は認められなかった。  
7

8 (3) 安全性試験 (牛、経皮投与②) 〈参考データ〉

9 牛 (2頭) にナナフロシン油剤を7日間塗布 (100 mL (ナナフロシン 0.1 mg/mL、  
10 実用濃度) /頭/日、10 mg/頭/日相当) した試験が実施された。塗布2日前、塗布開始6  
11 日後、最終塗布2及び7日後 (1頭) に一般状態の観察、体重測定、尿検査及び血液検  
12 査を行った (塗布開始6日後は体重測定及び尿検査を実施せず)。

13 一般状態及び各検査において、特に異常な値は認められなかった。  
14

15 (4) 安全性試験 (牛、経皮投与③) 〈参考データ〉

16 牛 (2頭) にナナフロシン油剤を5日間塗布 (16 mL (ナナフロシン 0.5 mg/mL、実  
17 用濃度の5倍高濃度) /頭/日、8 mg/頭/日相当) した試験が実施された。塗布前及び最終  
18 塗布1日後に一般状態の観察、尿検査及び血液検査を行った。

19 一般状態では、塗布開始4日後から1例で感冒初期の症状がみられたが、残りの1例  
20 は正常で、各検査においても特に異常な値は認められなかった。(参照2) [薬事資料、概要  
21 牛に対する安全性 p17~23]

22  
23 9. その他の試験

24 (1) 皮膚刺激性試験

25 ウサギを用いて、FDA 皮膚刺激試験法 (1972年) (トレイズ法?) に従い実施した。

26 常用濃度 (0.1 mg/kg 体重) では、刺激性は認められなかった。(参照2) [薬事資料、概  
27 要 p16]

28  
29 (2) 眼刺激性試験

30 ウサギを用いて、Draize 法で眼刺激性試験を実施した。

31 特記すべき刺激性は認められなかった。(参照2) [薬事資料、概要 p17]  
32

33 10. 微生物学的影響に関する試験

34 (1) 臨床分離菌に対する MIC

35 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  
36 調査」(平成18年9月~平成19年3月)において、ヒト臨床分離株等に対するナナフ  
37 ロシンの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている (表9)。(参照4) [H18  
38 年度調査事業 p189~]  
39

40 表9 ヒト腸内細菌に対するナナフロシンの MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	64	32~128
<i>Enterococcus sp.</i>	30	8	2~32
嫌気性菌			
<i>Bacteroides sp.</i>	30	1	0.5~2
<i>Fusobacterium sp.</i>	20	64	16~64
<i>Bifidobacterium sp.</i>	30	1	0.12~8
<i>Eubacterium sp.</i>	20	4	0.5~32
<i>Clostridium sp.</i>	30	2	1~16
<i>Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.</i>	30	0.25	≤0.06~1
<i>Prevotella sp.</i>	20	0.5	≤0.06~1
<i>Lactobacillus sp.</i>	30	>128	64~>128
<i>Propionibacterium sp.</i>	30	1	1~4

1  
2 調査された菌種のうち、最も低いMIC<sub>50</sub>は *Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.*  
3 の0.25 µg/mLであった。本調査の結果から、ナナフロシンのMIC<sub>calc</sub><sup>2</sup>は1.226 µg/mL  
4 (0.001226 mg/mL)と算出された。

### 6 Ⅲ. 食品健康影響評価 (案)

#### 7 1. 毒性学的 ADI について

8 ナナフロシンは、*in vitro* の復帰突然変異試験及び染色体異常試験において、代謝活性  
9 化した場合にのみ陽性であったが、極めて弱いものであった。また、*in vivo* のマウスを用  
10 いた小核試験では陰性であったことから、ナナフロシンは、生体にとって問題となる遺伝  
11 毒性を示さないと考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、各種試験結果  
12 から遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、毒性学的 ADI を設定することは  
13 可能であると判断した。各種毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、ラッ  
14 トを用いた 90 日間亜急性毒性試験における腎臓重量の増加で、LOAEL は 5 mg/kg 体重/  
15 日であった。

16 毒性学的 ADI の設定にあたっては、安全係数としての 1,000 (種差 10、固体差 10、発  
17 がん性試験が実施されていないこと及び LOAEL を用いることを考慮した追加の 10) を適  
18 用し、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

19  
<sup>2</sup> 試験薬に活性のあるもっとも関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值

1 2. 微生物学的 ADI について

2 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  
3 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  
4 生物学的 ADI を算出することができる。

5 ナナフロシンの MIC<sub>calc</sub> は 1.226 µg/mL (0.001226 mg/mL)、結腸内容物に 220 g/日、微  
6 生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に 1、ヒト体重 60 kg を適用  
7 し、VICH の算出式により、以下のとおり算定した。

8

$$\text{ADI} = \frac{0.001226^{\text{a}} \times 220^{\text{b}}}{1^{\text{c}} \times 60^{\text{d}}} = 0.0045 \text{ mg/kg 体重/日}$$

9

10

a : MIC<sub>calc</sub> : 1.226 µg/mL

11

b : ヒト結腸内容物の量 (g)

12

c : 微生物が利用可能な経口用量の分画 : 糞中回収率等に関する明確な知見が示されていないため、  
13 係数を 1 とする。

14

d : ヒトの体重 (kg)

15

16 3. ADI の設定について

17 ナナフロシンは、遺伝毒性は認められず、発がん性試験は実施されていないが、各種  
18 試験結果から遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI の設定が可能で  
19 あると判断した。

20 微生物学的 ADI (0.0045 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.005 mg/kg 体重/日)  
21 よりも小さく、毒性学的安全性についても担保していると考えられることから、ナナフ  
22 ロシンの ADI としては、次の値を採用することが適当と考えられる。

23

24

ナナフロシン 0.0045 mg/kg 体重/日

25

26 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認すること  
27 とする。

28

29

## 1 &lt;別紙：検査値等略称&gt;

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ (GOT)
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
Chol	コレステロール
FDA	アメリカ食品医薬品局
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
K	カリウム
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50 %発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
RET	網状赤血球数
TLC	薄層クロマトグラフィー
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議
WBC	白血球数

2

1 <参照>

- 2 1. 協和発酵バイオ株式会社. 平成 20 年度残留基準見直しに関する資料 (動物医薬品承認  
3 申請時資料より抽出) (非公表)
- 4 2. 食品安全委員会. 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  
5 的影響についての調査

DRAFT