

(案)

## 動物用医薬品評価書

# ナナフロシン

2019-5年6-8月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

# 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	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況 <del>開発の経緯等</del>	7
II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 薬物動態試験 <del>(吸収、分布、排泄試験)</del>	9
(1) 薬物動態試験 (ラット <del>①</del> 、 <del>経口投与</del> )	9
(2) 薬物動態試験 (ラット <del>②</del> 、皮下投与)	11
(3) 薬物動態試験 (牛、 <del>経皮投与</del> )	11
2. 残留試験	11
(2-1) 残留試験 (牛、経皮投与) <del>②</del> <del>←参考データ</del>	12
(2) 残留試験 (泌乳牛、経皮投与)	13
(3-1) 残留試験 (牛、 <del>経口投与</del> ) <del>①</del>	13
(4-3) 残留試験 (泌乳牛 <del>乳汁</del> 、 <del>経口投与</del> ) <del>①</del>	13
3. 遺伝毒性試験	13
4. 急性毒性試験	16
5. 亜急性毒性試験	16
(1) 28日間亜急性毒性試験 (トランスジェニックマウス)	16
( <del>1-2</del> ) 皮下投与による1か月間亜急性毒性試験 (ラット、 <del>皮下投与</del> ) ( <del>←参考資料データ</del> )	17
( <del>1-3</del> ) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、 <del>経口投与</del> )	18
(4-3) 皮下投与による3か月間亜急性毒性試験 (ラット、 <del>皮下投与</del> ) ( <del>←参考資料データ</del> )	20
6. 慢性毒性及び発がん性試験	21
7. 生殖発生毒性試験	21
(1) 生殖発生毒性試験 (ラット、 <del>皮下投与</del> ) ( <del>←参考資料データ</del> )	22
8. 対象動物を用いた試験	22

1	<del>-(1) 安全性試験 (牛、経口投与) .....</del>	<del>23</del>
2	<del>-(2) 安全性試験 (牛、経皮投与①) &lt;参考データ .....</del>	<del>23</del>
3	<del>-(3) 安全性試験 (牛、経皮投与②) &lt;参考データ .....</del>	<del>23</del>
4	<del>-(4) 安全性試験 (牛、経皮投与③) &lt;参考データ .....</del>	<del>23</del>
5	9. その他の試験 .....	23
6	(1) 皮膚刺激性試験 .....	24
7	(2) 眼刺激性試験 .....	24
8	10. 微生物学的影響に関する試験 .....	24
9	(1) 臨床分離菌に対する MIC .....	24
10		
11	Ⅲ. 食品健康影響評価 <del>(案)</del> .....	26
12	1. 毒性学的 ADI について .....	26
13	2. 微生物学的 ADI について .....	26
14	3. ADI の設定について .....	26
15		
16	・ 別紙：検査値等略称 .....	28
17	・ 参照 .....	29
18		
19		

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 厚生労働大臣から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
- 2013年 11月 19日 第 79 回肥料・飼料等専門調査会
- 2015年 8月 7日 第 105 回肥料・飼料等専門調査会
- 2016年 12月 12日 第 117 回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 4月 26日 第 143 回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 6月 24日 第 145 回肥料・飼料等専門調査会

2  
3  
4  
5

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)
寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)
小泉 直子	長尾 拓	長尾 拓
長尾 拓	野村 一正	野村 一正
野村 一正	畑江 敬子	畑江 敬子
畑江 敬子	廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄
本間 清一	本間 清一	村田 容常
	* : 2007年2月1日から	* : 2009年7月9日から
	** : 2007年4月1日から	

6

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)
小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長*)	佐藤 洋 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理*)	山添 康 (委員長代理)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理*)	熊谷 進
野村 一正	三森 国敏 (委員長代理*)	吉田 緑
畑江 敬子	石井 克枝	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
* : 2011年1月13日から	* : 2012年7月2日から	

7  
8  
9  
10  
11

(2018年6月30日まで)  
佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
山本 茂貴  
吉田 緑  
石井 克枝  
堀口 逸子  
村田 容常

(2018年7月1日から)  
佐藤 洋 (委員長\*)  
山本 茂貴 (委員長代理\*)  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

\* : 2018年7月2日から

1

2 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2013年9月30日まで)  
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

(2013年10月1日から)  
津田 修治 (座長)  
今井 俊夫 (座長代理)  
荒川 宜親 戸塚 恭一  
池 康嘉 中山 裕之  
石原 加奈子 細川 正清  
今田 千秋 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 宮本 亨  
小林 健一 山田 雅巳  
下位 香代子 山中 典子  
高橋 和彦 吉田 敏則

(2015年9月30日まで)  
津田 修治 (座長\*)  
今井 俊夫 (座長代理\*)  
荒川 宜親 戸塚 恭一  
池 康嘉 中山 裕之  
石原 加奈子 細川 正清  
今田 千秋 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 宮本 亨  
小林 健一 山田 雅巳  
下位 香代子 山中 典子  
高橋 和彦 吉田 敏則

\* : 2013年10月10日から

3

(2016年9月30日まで)  
今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)  
荒川 宜親 菅井 基行  
石原 加奈子 高橋 和彦  
今田 千秋 戸塚 恭一  
植田 富貴子 中山 裕之  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
小林 健一 宮本 亨  
佐々木 一昭 山田 雅巳  
下位 香代子 吉田 敏則

(2017年9月30日まで)  
今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 戸塚 恭一  
川本 恵子 中山 裕之  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
小林 健一 宮本 亨  
佐々木 一昭 山田 雅巳  
下位 香代子 吉田 敏則

(2017年10月1日から)  
今井 俊夫 (座長\*)  
山中 典子 (座長代理\*)  
新井 鍾蔵 下位 香代子  
荒川 宜親 菅井 基行  
今田 千秋 高橋 和彦  
植田 富貴子 中山 裕之  
川本 恵子 宮島 敦子  
桑形 麻樹子 山田 雅巳  
小林 健一 吉田 敏則  
佐々木 一昭

\* : 2017年10月25日から

4

5 <第105回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

6 唐木 英明

7

1 〈第 117 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

2 唐木 英明

3

4 〈第 143 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

5 唐木 英明

6

7

8

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

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。]

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 **IUPAC**

11 英名：1S, 3R-3, 4, 5, 10 tetrahydro-9-hydroxy-1-methyl-5, 10-dioxo-1H-naphtho [2,  
12 3-C] pyran-3-acetic acid

13 CAS (No. 52934-83-5) (参照1)

14

15 4. 分子式

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

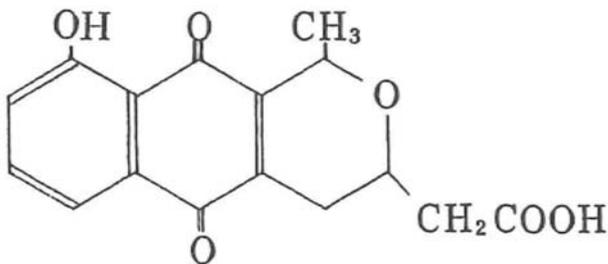
17

18 5. 分子量

19 302.28 (参照 1)

20

21 6. 構造式



22

23 (参照 1) [薬事資料、化学等 P2]

24

25 7. 使用目的及び使用状況 **開発の経緯等**

26 ナナオマイシン類のうちナナオマイシン Aであるナナフロシンは、*Streptomyces*  
27 *rosa var. notoensis* から 北里研究所及び協和発酵工業によりが創薬・開発、生成したさ  
28 れた。主にグラム陽性菌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  
29 て抗菌活性を有し、牛の白癬症の治療に有効とされる 抗生物質である。主な作用機序  
30 は菌の呼吸を阻害し、RNA-及びDNA-の合成を阻害することで、抗菌作用を示す。

31 (参照 1) [薬事資料、化学等、p2、薬効薬理、p23、慢性毒性試験緒言、p79]

32 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  
33 る。(参照2) [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、国内外においてヒト
- 2 用医薬品としては使用販売されていない。
- 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。
- 4

---

<sup>1</sup> 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 II. 安全性に係る知見の概要

2 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  
3 する主な知見を整理した。

4

5 1. 薬物動態試験（~~吸収、分布、排泄試験~~）

6 (1) 薬物動態試験（ラット④、~~経口投与~~）

7 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~~）を  
8 の単回強制経口投与（~~ナナフロシンとして20 mg/kg 体重~~）する薬物動態試験が実施  
9 された。~~経時的に、血清、肝臓、腎臓、心臓、肺、筋肉、胃組織、血清、糞及び尿を~~  
10 ~~採材し、各検体中のナナフロシン濃度をの測定結果を表1～3に示した~~（検出限界  
11 ~~(LOD)：0.025 mg/kg 又は mg/L~~）。

12 ~~結果を表1～表3に示した。~~

13 ~~経口投与後の血清中濃度は推移の結果、経口投与1時間後に最大血中濃度(C<sub>max</sub>)と~~  
14 ~~なり、その後速やかに減少消失し投与後24時間後ではLOD未滿検出限界以下となっ~~  
15 ~~たことから、この剤はナナフロシンは急速に吸収された後、速やかに消失することが~~  
16 ~~示されたと考えられた。また、雄よりも雌の方がC<sub>max</sub>値が高かった。これらのことか~~  
17 ~~ら本剤は急速に吸収され速やかに消失し、いことから、吸収率に性差がある可能性が~~  
18 ~~高いことが推定され考えられた。~~

19 ~~臓器分布に関しては、肝臓、腎臓、心臓、肺、筋肉及び胃では、各種組織中濃度は~~  
20 ~~血清と同様に投与1時間後に最高値となり得られ、その後速やかに消失した。筋肉~~  
21 ~~では、投与3時間後に、検出限界未滿となった。投与24時間後では、他のほとん~~  
22 ~~どの組織（肝臓、腎臓、心臓及び肺）では投与24時間後にLOD検出限界未滿とな~~  
23 ~~ったが、胃ではわずかに検出された（雄：0.034 mg/kg、雌：0.054 mg/kg）。各組織への移~~  
24 ~~行量は、雄より雌の方が多い傾向がみられ、これは吸収率の差を反映していると考え~~  
25 ~~られた。また、各組織中の分布量は雌の方が雄より多い傾向を示した。~~ 植田専門委員

26 **ご修文**

<植田専門委員コメント>  
直前の文と照らし合わせて、組織への移行量は「これは吸収率の差を反映している  
と考えられた」と言うほどの差と見て良いのでしょうか？ 血流量が多い組織が高  
い（単に血中分のみ）だけで、3時間目以降は差があると言えるのでしょうか？ 排  
出量も雌の方が多いのでは？ この部分は、「また、各組織中の分布量は雌の方が雄  
より多い傾向を示した。」程度で良いのでは？  
<事務局より>  
ご指摘を踏まえて修正しました。

27 投与後24時間の尿及び糞中を採取し、~~ナナフロシンの濃度を調べた。その結果、ナ~~  
28 ~~ナフロシンの糞中排泄率は雄では15.4及び19.6%、雌では18.1及び12.9%であ~~  
29 ~~った。尿中排泄率は雄で5.5及び3.7%、雌で11.0及び15.1%であった。（参照1）~~ 薬  
30 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

31

表 12 ラットにおけるナナフロシンの経口投与 (20 mg/kg 体重) 後の血清中濃度 (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

(1群10匹-10匹を1検体として各3検体の平均値)

<植田専門委員コメント>

10匹を1群として各3群の平均? P18L12に10匹/群という表現があります。

<事務局より>

表2と同じ記載に修正しました。

表 2-1 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

(10匹を1検体として各3検体の平均値)

a: 測定値の一部が LOD 検出限界 (0.025 mg/kg) 未満

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 24 時間の糞及び尿中排泄率 (%)<sup>a</sup>

性別		糞	尿	合計
雄 <sup>b</sup>	検体 1①群	15.4	5.5	21.0
	検体 2②群	19.6	3.7	23.3
雌 <sup>b</sup>	検体 3①群	18.1	11.0	29.2
	検体 4②群	12.9	15.1	28.0

a: 投与後 24 時間までの全尿、全糞を採取し、雌雄各 1 群 3 匹を 1 検体とした分析値

b: ラットの平均体重: 雄 247 g、雌 168 g

1 (2) 薬物動態試験 (ラット②、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  
3 体重) による薬物動態試験が実施された。

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。

5 血清中濃度では投与 0.5 時間後、に最大値を示し、24 時間後には LOD 未満となっ  
6 た。また、各組織中濃度では投与 1 時間後ではに検出されたが、投与 8 時間後では  
7 血清でわずかに検出されたが、組織ではほとんど検出されなかった。植田専門委員ご  
8 修文これらの結果から、本物質は、皮下投与後、急速に速やかに全身に分布し、吸収  
9 された後、速やかに消失されるものと考えられた。(参照 1) [薬事資料、概要 p28~  
10 34]

11  
12 表 4 ラットにおけるナナフロシン皮下投与 (5 mg/kg 体重) 後の組織中濃度  
13 (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	—	—	±	—

14 —: 検査実施せず

15 a: 血清中濃度: 3 匹の平均値、

16 組織中濃度 1 時間: 2 匹の平均値、8 時間: 1 匹の値

17 b: 2 匹の平均値 (残り 1 匹は±)

18 c: ±: 10 µg/kg 以下 (trace を表す)

19  
20 (3) 薬物動態試験 (牛、経皮投与)

21 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  
22 布中及び塗布後の血中への移行が調べられた。

23 その結果、血中からナナフロシンは検出されなかった。(参照 1) [薬事資料、概要、p34、  
24 ナナオマイシン A の牛に対する吸収排泄試験、p40~49]

25  
26 2. 残留試験

27 <事務局より>

- 用法に定められている投与経路順に変更。
- 用法で定められている経皮試験が参考資料とされていたが、正式資料とした。

1 (2-1) 残留試験 (牛、経皮投与) ② (参考データ)

2 牛 (和牛、雄、7~8 か月齢、4 頭) を用いたにナナフロシン (油剤 : 0.1 mg/mL)  
 3 をの7日間経皮投与 (油剤10及び又は 100 mL mg (0.1 mg/mL) /頭/日、塗布) す  
 4 る残留試験が実施された。投与最高用量としては、野外試験における1日当たり使用  
 5 最高量 (1 mL/100 cm<sup>2</sup>) の約10倍とし、投与回数は、回数通常単回投与であるが  
 6 7日間連続投与<sup>2</sup>とした。

7 最終投与1時間後に10 mL投与群 (の2頭) の各塗布部位 (頭頸部又は体側部)  
 8 の皮膚を微量 (1 cm<sup>2</sup>: 0.2g) 採取し、ナナフロシン濃度を測定した。また、最終投与  
 9 2及び7日後に各2頭 (10及び100 mL投与群各1頭塗布) の血液 (血清) 及び組織  
 10 (塗布部位直下の脂肪付き筋肉、筋肉 (バラ肉))、腎臓、腎脂肪及び肝臓) 中の残留  
 11 ナナフロシン濃度を HPLC により測定した (LOD:0.0125 mg/kg 又は L)。植田専門

12 委員ご修文

13 測定結果を表5に示した。

14 投与1時間後の投与部位では1.6及び2.4 µg/gであったが、最終投与2及び7日後  
 15 ではにおいて、いずれの投与量の被験牛のいずれの及び検査組織 (血清) 試験部位か  
 16 らもナナフロシンは検出されなかった。(参照1) [薬事資料、概要、p36~37、牛におけるナ  
 17 ナオマイシン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	検出限界-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 LOD : 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  
<sup>2</sup> 承認されている用法・用量 : 本剤を患部に100平方cm当りナナフロシンとして0.05~0.1mg (力価) (本剤0.5~1.0mL) を刷毛等を用いて塗布する。重症の場合は塗布1週間又は2週間後再塗布する。

1 (4.2) 残留試験 (泌乳牛乳汁、経皮投与) ~~〈参考データ〉~~

2 乳牛 (品種不明、2頭、2及び4歳) を用いたにナナフロシン (油剤 : 0.1 mg/mL)  
3 をの7日間経皮投与 (油剤 100 mL (0.1 mg/mL) 10 mg/頭/日、塗布) する残留試験  
4 が実施された。

5 投与最高用量は、1日当たり常用最高推奨投与量の約10倍とし、回数~~は通常単回投~~  
6 ~~与であるが~~7日間連続投与~~2~~した。塗布部位は、~~頭頸部 (1頭) 及び体側部 (1頭)~~  
7 ~~とした。~~最終投与後1、2、3及び5日後に採乳し、ナナフロシンの乳汁中濃度を HPLC  
8 により測定した (LOD : 0.0125 mg/L)。

9 ~~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。

10 (参照1) ~~(検出限界 : 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  
11 の残留試験、p50~64]

12  
13 (3.4) 残留試験 (牛、経口投与) ①

14 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 (油剤 : 0.5  
15 mg/mL) を4日間混餌投与 (2.5 mg/頭/日、対照群 : 無投与) ~~し、~~する残留試験が実  
16 施された。最終投与1日後 (2頭) ~~及び~~5日後 (1頭) におけるの血清及び組織 (肝  
17 臓、腎臓、筋肉、第4胃、肺及び心臓) 中の残留量ナナフロシン濃度を HPLC により  
18 測定した (定量限界 (LOQ) : 0.0125 mg/L (血清) 及び 0.025 mg/kg (組織))。

19 最終投与1日後及び5日後ともに、~~調べたい~~いずれの組織及び血清中からもナナフロ  
20 シ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))。

21 (参照1) [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]

22  
23 (4.3) 残留試験 (泌乳牛乳汁、経口投与) ①

24 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  
25 (油剤 : 0.5 mg/mL) を4日間混餌投与 (油剤 10 mL (ナナフロシン 0.5 mg/mL) 5  
26 mg/頭/日、24時間毎 (夕方搾乳直後)) する残留試験が実施された。し、投与前、投  
27 与期間中及び最終投与後1、2及び3日後の乳汁 (4分房の合乳) 中のナナフロシン濃  
28 度残留を HPLC により測定した (LOQ : 0.0125 mg/L)。

29 投与前から最終投与後3日後までの試験期間中において、~~3頭の~~いずれの乳汁から  
30 もナナフロシンは検出されなかった (定量限界 : 0.0125 mg/L)。(参照1) [薬事資料、

31 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]

32  
33 3. 遺伝毒性試験

34 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に示し  
35 た。(参照1) [薬事資料、概要 p15~16、遺伝毒性に関する資料 (1)、(2)、(3) p157~187]

表 6 *in vitro* ナナフロシンの遺伝毒性試験結果

試験	対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i> 復帰突然 変異試験	<del><i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> TA98、TA100</del>	<del>0.01~0.6 mg/plate (± S9)<sup>a</sup></del>	<del>陽性 (TA98 及び TA100<sup>b</sup>+S9)</del>	<del>1 [薬事資 料、概要 p15、遺伝 毒性に関す る資料(1) p155~ 170]</del>
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	ラット S9mix を使用 0.15~19.5 µg/plate (-S9 : <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537) 2.44~78.1µg/plate (-S9 : <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 、+S9 : <i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA1535、 TA1537) 9.77~313 µg/plate (+S9 : <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> )	陽性 <sup>a</sup> <del>(TA98、 +S9)</del>	3
	<del><i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA102、 TA1535、 TA1537</del>	マウス S9mix を使用 <del>0.61~19.5 µg/plate (-S9 : <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537) 4.88~313 µg/plate (+S9 : <i>S. typhimurium</i> TA98) 9.77~313 µg/plate (+S9 : <i>S. typhimurium</i> TA100) 2.44~78.1µg/plate (+S9 : <i>S. typhimurium</i> TA102、TA1535、 TA1537)</del>	陽性 <sup>b</sup>	4
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)	0.05~0.2 µg/mL (-S9) 1.25~5 µg/mL (+S9)	弱陽性 <sup>c</sup> (+S9 最高用量の み)	1 [薬事資 料、概要 p15、遺 伝毒性に 関する資 料(2) p171~ 180]

in vivo	小核試験	マウス (ICR系) 骨髄細胞 (雄 5 匹/群)	5~20 <sup>ed</sup> mg/kg 体重 2 回腹腔内投与 (初回投与 24 時間後に再投与)	陰性	1 [薬事資料、概要 p16、遺伝毒性に関する資料(3) p181~
	遺伝子突然変異試験(レポーター遺伝子 <i>lacZ</i> )	トランスジェニック (Tg) マウス (Muta <sup>TM</sup> Mouse) 肝臓、腎臓	0~72.5 mg/kg 体重 28 日間強制経口投与	陰性	5 [農水省 遺伝子突然変異試験報告書]

a: プレインキュベーション後に被験物質を除いてからプレートに重層している。また培養時間は 72 時間である。

b: 用量相関性はあるが、陰性対照の 2 倍は超えていない

a: TA98、+S9 の場合

b: +S9 の場合

c: +S9、最高用量のみ

ed: マウス腹腔内投与の LD<sub>50</sub> 値: 41.0 mg/kg 体重の約 1/2 量相当

表 7 ~~in vivo~~ 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	<del>マウス (ICR 系) 骨髄細胞 (雄 5 匹/群)</del>  [薬事資料、概要 p16、遺伝毒性に関する資料(3) p181~187]	<del>5~20<sup>a</sup> mg/kg 体重 2 回腹腔内投与 (初回投与 24 時間後に再投与)</del>	陰性

ae: マウス腹腔内投与の LD<sub>50</sub> 値: 41.0 mg/kg 体重の約 1/2 量相当

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性であったがとなつたが、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つた。 (参照 3) 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おけるはも、染色体異常細胞の出現率の観察において、代謝活性化した場合にのみ陽性であったが、ラット S9 (5 µg/mL) では、処理 18 時間後では、染色体異常細胞の出現率が、6% でありと、擬陽性と判定され、処理 42 時間後では 3% で、となり陰性と判定され、ラット S9 の 1.25 及び 2.5 µg/mL では処理では、18 及び 42 時間後ともに出現率が 0~2% であり陰性と判定された。 (参照 1)、きわめて弱い染色体異常誘発能を持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。1.25 及び 2.5 µg/mL では処理 18 及び 42 時間後ともに出現率が 0~2% で陰性と判定された。一方、*in vivo* の試験では、マウスを用いた小核試験では陰性であった。 (参照 1) 植田専門委員御修文

これらの結果を受けて実施された、マウス S9mix を用いた Ames 試験の結果は陽性であり、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験の結果は陰性であった。 (参照 4、5、6)

1 以上から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、ナナフロシンには動物用医薬  
2 品として適切に使用された場合において、食品を介して、ヒトに対して特段問題となる  
3 遺伝毒性は生じない判断した。

4 <事務局より>

Tg マウス試験を実施した経緯及び最終的に遺伝毒性はないと判断した経緯について  
ご確認をお願いします。

#### 5 6 4. 急性毒性試験

7 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急性毒性試験が実施されているた。

8  
9 結果を表7に示した。（参照2）**【薬事資料、概要 p10】**

10  
11 表7 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)

12  
13 ~~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~~  
14 ~~与経路によるLD<sub>50</sub>よりも高い値であった。~~

#### 15 16 5. 亜急性毒性試験

17 (1) 28日間亜急性毒性試験（トランスジェニックマウス）<sup>3</sup>

##### 18 ① 用量設定試験（参考資料4）

19 トランスジェニックマウスを用いた経口投与試験（5の（1）の②）における用量  
20 設定のために、マウス（CD2F1/Slc (BALB/C x DBA/2)系、8週齢、体重23.2~27.5  
21 g、3匹/群）にナナフロシン（5%炭酸水素ナトリウム溶液）を14日間経口投与（0、  
22 36.3、72.5、145又は290 mg/kg 体重/日）する用量設定試験が実施された。

23 その結果、145及び290 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ1及び3例の死  
24 亡例がみられ、145 mg/kg 体重/日投与群では他の1例が初回投与後、状態悪化により

<sup>3</sup> トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験に伴い実施された。

<sup>4</sup> 28日間亜急性毒性試験（トランスジェニックマウス）（IIの5.の（1）②）での用量設定試験のため参考資料とした。

1 安楽死させた。残り 1 例では投与期間中呼吸不整、立毛、着色尿及び体重並びに摂餌  
2 量が減少した。他の投与群全例に着色尿がみられた。これらの結果から、本試験にお  
3 ける投与最高量は 72.5 mg/kg 体重/日と設定された。

## 4 5 ② トランスジェニックマウスを用いた 28 日間亜急性毒性試験<sup>5</sup>

6 マウス (CD<sub>2</sub>-LacZ80/HazfBR、トランスジェニック (Muta<sup>TM</sup>Mouse)、9 週齢、体  
7 重 23.8~26.5 g、6 匹/群) にナナフロシン (5%炭酸水素ナトリウムに溶解したナナオ  
8 マイシン A) を 28 日間強制経口投与 (0、18.1、36.3 又は 72.5 mg/kg 体重/日) する  
9 亜急性毒性試験が実施された。

10 体重、摂餌量を試験期間中概ね週 1 回測定するとともに一般状態を観察し、最終投  
11 与 3 日後に剖検し、組織試料を採取した。

12 結果を表 8 に示した。(参照 5)

13  
14 表 8 ナナフロシンをマウスに 28 日間強制経口投与した時の主な毒性所見

<u>投与量 (mg/kg 体重/日)</u>	<u>毒性所見</u>
<u>18.1 以上</u>	<u>着色尿 (黒色)</u>

15  
16 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、18.1 mg/kg 体重でみられた着色尿  
17 (黒色) の所見に基づき、本試験における LOEL を 18.1 mg/kg 体重/日と判断し  
18 た。

## 19 20 (~~1~~2) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) (~~参考資料~~<sup>6</sup>データ)

21 ラット (雌雄各 15 匹/群) にを用いたナナフロシンをの 1 か月間皮下投与 (0、0.6、  
22 1.7、5.0、8.7 及び 15.0 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験が実施された。

23 毒性所見を表 9 に示した。(参照 1) [薬事資料、概要 p10~13]

24  
25 <事務局より>

26 ・毒性所見について、前回までの専門調査会で文章になっていましたが、現在の様  
27 式にあわせて表に変更しました。(以下同)

28 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。

29 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  
30 知され、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、  
31 自発運動の減少 (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 (投与開始 23 日頃から) がみられた。

<sup>5</sup> トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験と同じ動物を用いて実施された。

<sup>6</sup> 本資料は、ラットを用いた非経口投与試験であるため参考資料とした。

1 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  
2 体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減少す  
3 る傾向がみられた。飲水量に異常はみられなかった。

4 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  
5 かった。

6 血液学的検査では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で RBC、Ht 及び Hb に低  
7 下がみられ、PLT 及び RET に増加がみられた。5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で  
8 は、WBC の増加が認められた。

9 血液生化学的検査では、1.7 mg/kg 体重/日以上投与群で中性脂肪の増加（雌）、並び  
10 に 5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で A/G 比の低下（雌雄）、AST の増加（雌雄）及び  
11 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  
13 mg/kg 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 病理組織学的検査では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で骨髓の造血亢進（雌雄）、  
15 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  
16 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  
17 粒の沈着（雌雄）、脾臓のうっ血（雄）が認められた。（参照 1）[薬事資料、概要 p10～13]

18  
19 表 9 ラットを用いた 1 か月間皮下投与における主な毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
15 以上	死亡例（雄 2 例:22 及び 25 日、雌 2 例:26 及び 29 日）、WBC 百分比及びリンパ球の減少、脾臓うっ血（雄）、好中球の増加、腎尿細管顆粒沈着、
8.7 以上	自発運動の低下、投与部位の出血、脱毛及び痂皮形成（23 日ころから）、胸腺、前立腺、精囊腺重量の減少、脾臓うっ血（雌）、脾臓髓外造血、胸腺及びリンパ節のリンパ球減少 WBC 増加（雌）
5.0 以上	投与部位の硬結(3 日頃から)、被毛粗剛及び立毛（8 日ころから）、体重増加抑制（雌）、摂餌量の減少、RBC、Ht、Hb 及びプロトロンビン時間の低下、血小板数及び網状赤血球の増加、WBC 増加（雄）、A/G 比の低下、脾臓重量増加、骨髓造血亢進、AST の増加（雌雄）、Chol の増加（雄）
1.7 以上	体重増加抑制（雄）、投与部位の皮下出血・炎症、中性脂肪の増加（雌）
0.6 以上	尿の着色（暗赤色）

20  
21 (-1-3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、~~経口投与~~）  
22

<事務局より>

① 毒性所見を表にまとめ直した。

② 45 mg/kg 体重/日でみられた所見「前胃上皮の増生」、「腸間膜リンパ節細網細胞の増生」について、今井先生から「原記載通り増生で如何でしょうか」とのコメントを、吉田敏則先生から「過形成」とご修文いただきましたが、どちらがよろしいでしょうか。

1 ラット (Wistar 系、5 週齢、雌雄各 15 匹/群) にを用いたナナフロシン (5%炭酸水  
2 素ナトリウム溶液) をの90 日間強制経口投与 (0、5、15、45 及び 78 mg (力価) /kg  
3 体重/日) する亜急性毒性試験が実施された。投与終了後、雌雄各 5 匹/群には、30 日  
4 間の休薬期間を設定した。

5 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  
6 毎、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  
7 及び病理組織学的検査は、90 日間投与終了後に雌雄各 10 匹/群について行い、30 日  
8 の休薬期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。

9 毒性所見を表 10 に示した。

10 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  
11 の減少がみられ、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  
12 た。78 mg/kg 投与群では、立毛及び腹臥などがみられた。

13 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  
14 重/日投与群で軽度の減少がみられた。

15 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、  
16 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  
17 通して暗赤色の着色が認められた。

18 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  
19 mg/kg 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  
20 びに 15 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  
21 度増加が認めみられた。

22 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  
23 重/日以上投与群の雄で ALP 及び BUN の軽度低下並びに K の軽度上昇が認めみられ  
24 た。

25  
26 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  
27 び腎臓の軽度腫大が認めみられた。

28 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  
29 増加が認められ、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  
30 で胸腺重量 (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  
31 以上投与群では、心臓 (雌)、肺 (雄)、脾臓 (雌)、肝臓 (雌雄) 及び脳 (雄) の比重量  
32 の増加がみられ、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  
33 重量 (絶対重量及び比重量) の減少が認めみられた。

34 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  
35 沈着並びに 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  
36 上皮の過形成及び腸間膜リンパ節細網細胞の過形成が認めみられた。

37  
38  
39 なお、30 日間の休薬を実施した動物では、以上の変化のうち 45 mg/kg 投与群以上  
40 で見られた腎臓での変化を除いていずれも回復がみ認められた。

1 表 10 ラットを用いた 90 日間強制経口投与における主な毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
78	立毛及び腹臥、摂餌量の軽度の減少 (雄)、副腎比重量の増加 (雄) 胸腺及び子宮重量の減少 (雌)、Hb 軽度の減少 (雄)、WBC 増加 (雌) a/G 比の上昇、
45 以上	体重増加抑制、投与直後の自発運動量の減少、尿ケトン体陽性、ALP 及び BUN の低下、胸腺重量の減少、RBC 及び Ht の軽度減少、Hb 軽度の減少 (雌)、各種組織 (心臓、肺、脾臓、肝臓、脳) 比重量の増加、腎臓腫大、腎臓尿細管腔の拡張、前胃部の炎症、前胃上皮の増生、腸間膜リンパ節細網細胞の増生
15 以上	腎重量の増加、WBC 増加 (雄)、腎臓尿細管上皮の褐色顆粒沈着
5 以上	尿の着色 (暗赤色)、相対腎重量の増加 (雄)

2  
3 以上の結果から、試験者は 90 日間の 5 mg/kg 投与群では毒性所見がみられないと  
4 し、同用量を最大安全用量 (NOAEL と考えられる) とした。(参照 1) [薬事資料 p10～  
5 14、ラット経口投与による 3 か月間の慢性毒性試験 p76～131]

6 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  
7 NOAEL は得られず、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、全投与群で尿の着  
8 色 (暗褐色) がみられた所見に基づき、本試験における LOAEL をは 5 mg/kg 体重/日  
9 と判断したと考えられた。

10  
11 (4-3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) (参考資料 7 データ)

<事務局より>

- ・第 117 回調査会において、吉田専門委員から、ごく軽微な変動については、記載不要ではないかとのコメントがあり、これに基づいて表にまとめなおしました。
- ・今回、いずれの試験も経口試験では NOAEL がとれていません。
- ・前回の修正では、非経口投与試験については、NOAEL 等の判断を削除しましたが、追加の安全係数を検討する上で、皮下投与であってもその NOAEL が 0.16 であることは参考となると考えられ、参考資料であるという備考を添えた上で、NOAEL を記載しましたが、必要性についてご検討をお願いします。

12  
13 ラット (雌雄各 15 匹/群) にを用いたナナフロシンをの 3 か月間皮下投与 (ナナオ  
14 マイシン A として、0、0.16、0.38、0.89、2.11 及び 5.00 mg/kg 体重/日) する亜急性  
15 毒性試験が実施された。

16 毒性所見を毒性所見を表 11 に示したに示した。

17 試験期間中に死亡例は認められなかった。なお、0 mg/kg 体重/日を含む全投与例  
18 で投与方法 (溶媒等) によると考えられる皮下出血等の所見がみられた。(参照 1) [薬  
19 事資料、概要 p10～13]

7 本資料は、ラットを用いた非経口投与試験であるため参考資料とした。

1 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  
2 群の雌で認められた。~~摂餌量には明らかな異常はなかった。~~

3 血液学的検査では、~~WBCの増加が0.89 (雌) 及び2.11 (雄) mg/kg 体重/日以上~~  
4 ~~投与群で認められた。~~

5 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~~  
6 ~~た。~~

7 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~~  
8 ~~た。~~

9 剖検及び病理組織学的検査では、~~0 mg/kg 体重/日群を含む全ての群で背部皮下の硬~~  
10 ~~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出血、炎症及び壊死、2.11~~  
11 ~~mg/kg 体重/日以上投与群では肝脂肪沈着 (雌) 及び腎尿細管褐色顆粒の沈着 (雌) が~~  
12 ~~認められた。5.0 mg/kg 体重/日投与群では、脾臓のうっ血及び骨髄の造血亢進が雌雄~~  
13 ~~に認められた。~~

14 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  
15 から、NOAELは0.16 mg/kg 体重/日と考えられた。

16  
17 表 11 ラットを用いた3か月間皮下投与における主な毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
<u>5.00 以上</u>	<u>体重増加抑制 (雄・雌)、脾臓のうっ血、骨髄の造血亢進</u>
<u>2.11 以上</u>	<u>WBC 増加 (雄)、AST 増加 (雄)、肝脂肪沈着 (雌)、腎尿細管上皮褐色顆粒 沈着 (雌)</u>
<u>0.89 以上</u>	<u>WBC 増加 (雌)、胸腺重量の低下 (雄)</u>
<u>0.38 以上</u>	<u>軽度な体重増加抑制 (雄)</u>
<u>0.16</u>	<u>所見なし。</u>

18  
19 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、雄の0.38 mg/kg 体重/日でみられた軽  
20 度な体重減少所見に基づき、本ラット皮下投与試験におけるナナフロシンの  
21 NOAELを0.16mg/kg 体重/日と考えた。なお、本NOAELは、非経口投与試験のため、  
22 参考値とする。

23  
24 6. 慢性毒性及び発がん性試験

25 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。

26  
27 7. 生殖発生毒性試験

1 (1) 生殖発生毒性試験 (ラット:皮下投与) (参考資料<sup>8</sup>データ)

2 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  
3 8.7 mg/kg 体重/日) ~~し、する母体及び新生児検査を行い、~~生殖発生毒性試験が実施  
4 ~~さ調べ~~られた。

5 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  
6 重/日投与群で体重低下、飲水量減少、死胚数の増加及び生存胎児数の減少が認め  
7 られた。

8 生殖能力には影響は認められなかったみられなかった。 **第 60 回江馬、桑形専門委**

9 **員修文**

<事務局より>

生殖能力に影響はみられないということでご確認をいただいているところですが、  
本試験は着床後の胎児の発育時期に投与しています。この場合、生殖能力の判断とし  
て、妊娠の維持 (生存胎児数の減少) は判断項目にならず、生殖能力に影響がみられ  
ないという解釈でよろしいでしょうか。再度、ご確認をお願いします。

10  
11 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つ  
12 た。

13 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  
14 び内臓異常は全投与群で認められなかった。(参照 1) **薬事資料、概要 p12~13**

15 ~~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~~  
16 ~~摂餌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~~  
17 ~~に対する 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~~  
18 ~~とから、5.0 mg/kg 体重/日と考えられた。~~

19 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、母動物に対する皮下投与による  
20 NOAEL は、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の減少がみられたことから、1.7  
21 mg/kg 体重/日と判断した。また、児動物に対する NOAEL は、8.7 mg/kg 体重/日投  
22 与群で新生児の体重低下が認められたことから、5.0 mg/kg 体重/日と判断した。な  
23 お、いずれについても、ラットによる非経口投与試験であるため参考値とする。ま  
24 た、催奇形性は認められなかった。

25  
26 8. 対象動物を用いた試験 (参考資料<sup>9</sup>)

27 牛を用いたナナフロシンの経口 (1 件) 及び経皮投与 (3 件) による安全性試験が  
28 実施された。経口投与では推奨適用濃度の 5 倍量 (0.01 mg/kg 体重/日相当) を 4 日  
29 間混餌投与、経皮投与では推奨適用量 (0.002 mg/kg 体重/日相当) また又はその 10  
30 倍量がを 7 日間投与<sup>2</sup>又は推奨用量の 5 倍濃度を 5 日間投与<sup>2</sup>した。いずれの試験に

<sup>8</sup> 本資料は、ラットを用いた非経口投与試験であるため参考資料とした。

<sup>9</sup> 対象動物の知見であるため、参考資料とした。

1 おいても、血液及び尿検査、経口投与での血液、血液生化学及び尿検査において異常  
2 値はみられず、一般状態についても異常な所見はみられなかった。(参照1) [薬事資  
3 料、概要牛に対する安全性 p17~23]

4  
5 <事務局より>

対象動物を用いた試験が(1)から(4)までありましたが、他で記載している試験  
と併合試験が多く、成分の評価に必ずしも必要な項目ではないため、記載をまとめま  
した。

6  
7 ~~-(1) 安全性試験(牛、経口投与)-~~

8 ~~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))~~  
9 ~~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~~  
10 ~~の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。~~  
11 ~~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~~  
12 ~~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。~~

13  
14 ~~-(2) 安全性試験(牛、経皮投与①)〈参考データ〉~~

15 ~~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、~~  
16 ~~実用濃度)/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~~  
17 ~~及び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。~~  
18 ~~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。~~

19  
20 ~~-(3) 安全性試験(牛、経皮投与②)〈参考データ〉~~

21 ~~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、~~  
22 ~~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~~  
23 ~~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~~  
24 ~~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)。~~  
25 ~~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。~~

26  
27 ~~-(4) 安全性試験(牛、経皮投与③)〈参考データ〉~~

28 ~~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、~~  
29 ~~実用濃度の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~~  
30 ~~最終塗布1日後に一般状態の観察、尿検査及び血液検査を行った。~~  
31 ~~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~~  
32 ~~例は正常で、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、~~  
33 ~~概要牛に対する安全性 p17~23]~~

34  
35 9. その他の試験

1 (1) 皮膚刺激性試験

2 ウサギを用いて、FDA 皮膚刺激試験法（1972 年）（ドレイズ法） に従い実施し  
3 た。

4 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 1）**【薬事資料、**  
5 **概要 p16】**

7 <事務局より>  
8 第 60 回専門調査会において、津田先生から（トレイズ法？）とのご修文をいただき  
9 ました。判定スコアは Draize skin irritation test（Explanatory Background  
10 Document to the OECD Draft Test Guideline on in vitro Skin Irritation Testing,  
11 EC.2009 とされる。）によるとドレイズ皮膚刺激試験と呼称してよいと思われま  
12 す。（ドレイズ法）の記載に変更した上で、残してよろしいでしょうか。

8 (2) 眼刺激性試験

9 ウサギを用いて、Draize eye test~~Draize~~法で眼刺激性試験を実施した。  
10 特記すべき刺激性は認められなかった。（参照 1）**【薬事資料、概要 p17】**

11 10. 微生物学的影響に関する試験

12 (1) 臨床分離菌に対する MIC

13 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  
14 の調査」（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月）において、ナナフロシンのヒト臨床分離  
15 株等に対するナナフロシンの約  $5 \times 10^6$  CFU/spotにおける MIC が調べられている  
16 （表 12）。（参照 7）**【H18 年度調査事業 p189～】**

17 表 12 ヒト臨床分離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
<b>通性嫌気性菌</b>			
<i>Escherichia coli</i>	30	64	32～128
<i>Enterococcus</i> spp.	30	8	2～32
<b>嫌気性菌</b>			
<i>Bacteroides</i> spp.	30	1	0.5～2
<i>Fusobacterium</i> spp.	20	64	16～64
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	1	0.12～8
<i>Eubacterium</i> spp.	20	4	0.5～32
<i>Clostridium</i> spp.	30	2	1～16
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	30	0.25	≤0.06～1
<i>Prevotella</i> spp.	20	0.5	≤0.06～1
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	>128	64～>128
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	1	1～4

1 調査された菌種のうち、最も低いMIC<sub>50</sub>は *Peptococcus* spp. /*Peptostreptococcus*  
2 spp. 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>10</sup>は 1.226  
3 µg/mL (0.001226 mg/mL)と算出された。  
4  
5

---

<sup>10</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 Ⅲ. 食品健康影響評価(案)

#### 2 1. 毒性学的 ADI について

3 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  
4 性化した場合にのみ陽性であったが、極めて弱い陽性を示しものであった。また  
5 が、*in vivo* のマウスを用いた小核試験及びトランスジェニックマウスを用いた遺伝子  
6 突然変異試験ではいずれも陰性であった。これらの結果から、ことから、ナナフロシ  
7 ンは、動物用医薬品として適切に使用された場合において、食品を介して、ヒトに対  
8 して特段問題となる遺伝毒性は生じない生体にとって問題となる遺伝毒性を示さな  
9 と考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、各種試験結果から遺伝毒  
10 性発がん物質ではないと考えられることから、したがって、ナナフロシンについて  
11 は、毒性学的 ADI を設定することは可能であると判断した。

12 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、ラットを用いた 90 日間  
13 亜急性毒性試験における腎臓重量の増加及び尿の変色着色(赤褐暗赤色)であり、  
14 LOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

15 毒性学的 ADI の設定にあたって当たっては、安全係数として 1,000 (種差 10、固体  
16 差 10、発がん性試験慢性毒性試験が実施されていないこと、及び、参考資料である皮  
17 下投与試験における NOAEL を考慮した上で LOAEL を用いるを基準とすることによ  
18 り追加(係数の 10)を適用し安全係数を 1,000 とし、0.005 mg/kg 体重/日と設定する  
19 ことが適当であると考えられる判断した。

20

#### 21 2. 微生物学的 ADI について

22 VICH ガイドライン GL36 に基づき、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗  
23 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  
24 のによる結果から得られた MIC<sub>calc</sub> (1.226 µg/mL (0.001226 mg/mL)) を用いて、  
25 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。

26 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/  
27 日、微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  
28 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり微生物学的 ADI を算定した。

29

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

30

31 a : MIC<sub>calc</sub> : 1.226 µg/mL

32 b : ヒト結腸内容物の量 (g)

33 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、  
34 係数を 1 とする。

35 d : ヒトの体重 (kg)

36

#### 37 3. ADI の設定について

1 ~~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~~  
2 ~~種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~~  
3 ~~能であると判断した。~~

4 微生物学的 ADI ~~(0.0045 mg/kg 体重/日)~~ がは、毒性学的 ADI (0.005 mg/kg 体重

5 /日) 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

6 ら、ナナフロシンの ADI としては、微生物学的 ADI の 0.0045 mg/kg 体重/日を設定

7 することが適当であると判断した。

8 以上から、ナナフロシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採

9 用することが適当と考えられ妥当である。

10

11 ~~ナナフロシン~~ ADI 0.0045 mg/kg 体重/日

12

13 ばく暴露量については、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

14 ることとする。

15  
16  
17

1 <別紙：検査値等略称>

略称	名称
ADI	<u>Acceptable Daily Intake</u> ：許容一日摂取許容量
A/G 比	<u>Albumin / Globulin ratio</u> ：アルブミン/グロブリン比
ALP	<u>Alkaline Phosphatase</u> ：アルカリホスファターゼ
AST	<u>Aspartate Aminotransferase</u> ：アスパラギンアミノトランスフェラーゼ (GOT)
BUN	<u>Blood Urea Nitrogen</u> ：血中尿素窒素
CFU	<u>Colony Forming Unit</u> ：コロニー形成単位
Chol	<u>Cholesterol</u> ：コレステロール
FDA	<u>Food and Drug Administration</u> ：アメリカ米国食品医薬品局
Hb	<u>Hemoglobin</u> ：ヘモグロビン量（血色素量）
HPLC	<u>High Performance Liquid Chromatography</u> ：高速液体クロマトグラフィー
Ht	<u>Hematocrit</u> ：ヘマトクリット値
K	<u>Kalium</u> ：カリウム
LD <sub>50</sub>	<u>Lethal Dose 50</u> ：半数致死量
LOAEL	<u>Lowest Observed Adverse Effect Level</u> ：最小毒性量
MIC	<u>Minimum Inhibitory Concentration</u> ：最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	<u>50% Minimum Inhibitory Concentration</u> ：50%最小発育阻止濃度
NOAEL	<u>No Observable Adverse Effect Level</u> ：無毒性量
PLT	<u>Platelet</u> ：血小板数
RBC	<u>Red blood cell</u> ：赤血球数
RET	<u>Reticulocyte</u> ：網状赤血球数
TLC	<u>Thin-Layer Chromatography</u> ：薄層クロマトグラフィー
VICH	<u>International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medical Products</u> ：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	<u>White blood cell</u> ：白血球数

2

## 1 <参照>

- 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（動物医薬品承認申請時資料より抽出）（非公表）
- 2 動物用医薬品データベース
- 3 農林水産省：ナナフロシンの細菌を用いる復帰突然変異試験（ラット S9mix）2014 年 3 月
- 4 農林水産省：ナナフロシンの細菌を用いる復帰突然変異試験 最終報告書（ラット S9mix） 2018 年 3 月
- 5 農林水産省：トランスジェニックマウスを用いるナナフロシンの遺伝子突然変異試験最終報告書 2019 年 3 月（非公開）
- 6 食品健康影響評価に係る追加資料提出用の依頼について（平成 29 年 2 月 3 日付け食品安全委員会事務局評価第二課長通知）
- 7 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的影響についての調査