

(案)

動物用医薬品評価書

ナナフロシン

2019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	7
II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 薬物動態試験	9
(1) 薬物動態試験 (ラット)	9
(2) 薬物動態試験 (ラット、皮下投与)	11
(3) 薬物動態試験 (牛)	11
2. 残留試験	12
(1) 残留試験 (牛、経皮投与)	12
(2) 残留試験 (泌乳牛、経皮投与)	13
(3) 残留試験 (牛) ①	13
(4) 残留試験 (泌乳牛)	13
3. 遺伝毒性試験	13
4. 急性毒性試験	15
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
(2) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) (参考資料)	17
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	18
(4) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) (参考資料データ)	20
6. 慢性毒性及び発がん性試験	20
7. 生殖発生毒性試験	20
(1) 生殖発生毒性試験 (ラット) (参考資料)	20
8. 対象動物を用いた試験 (参考資料)	21
9. その他の試験	21
(1) 皮膚刺激性試験	21

1	(2) 眼刺激性試験	21
2	10. 微生物学的影響に関する試験	22
3	(1) 臨床分離菌に対する MIC.....	22
4		
5	III. 食品健康影響評価	23
6	1. 毒性学的 ADI について	23
7	2. 微生物学的 ADI について	23
8	3. ADI の設定について.....	24
9		
10	・ 別紙：検査値等略称	25
11	・ 参照	26
12		
13		

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
2012年 10月 31日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
2013年 10月 31日 厚生労働省から追加資料送付
2013年 11月 19日 第79回肥料・飼料等専門調査会
2013年 12月 2日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
2014年 4月 23日 厚生労働省から追加資料送付
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
2017年 2月 3日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
2018年 5月 1日 厚生労働省から追加資料送付
2019年 3月 13日 厚生労働省から追加資料送付
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 <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	

4

(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	

1

(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

2

3 <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 館田 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
 栗桑形 麻樹子 吉田 敏

(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
 栗桑形 麻樹子 宮本 亨
 小林 健一 山田 雅巳

(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
 栗桑形 麻樹子 宮本 亨
 小林 健一 山田 雅巳

則

下位 香代子
 高橋 和彦

下位 香代子 山中 典子
 高橋 和彦 吉田 敏則

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

4

(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
 栗桑形 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
 栗桑形 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
 栗桑形 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

5

6

- 1 <第 105 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 117 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 <第 143 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>
- 8 唐木 英明
- 9
- 10
- 11

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
12 [2, 3-C] pyran-3-acetic acid

13 CAS No. 52934-83-5 (参照1)

14

15 4. 分子式

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

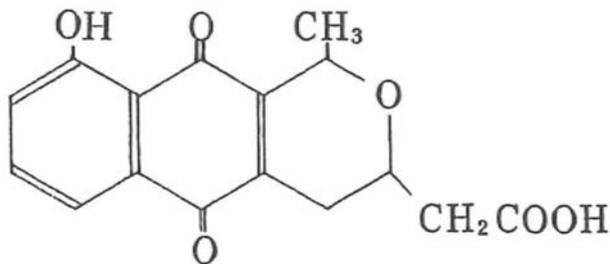
17

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

26 ピラノナフトキノン(pyranonaphthoquinone)系抗生物質に属するナナオマイシン類
27 のうちナナオマイシン A であるナナフロシンは、*Streptomyces rosa var. notoensis* か
28 ら北里研究所及び協和発酵工業により創薬・開発された主にグラム陽性菌並びにミク
29 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、牛の白癬症の治
30 療に有効とされる抗生物質である。

31 主な作用機序は、菌の呼吸を阻害し、真菌では RNA 及び DNA の合成に関与するト
32 ポイソメラーゼ II 等を阻害することで、抗菌作用を示す。(参照 1 [薬事資料、化学等、
33 p2、薬効薬理、p23、慢性毒性試験緒言、p79]、2、3、4) [荒川専門委員御修文]

- 1 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
2 る。(参照5) [\[動物用医薬品データベース\]](#)
3 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
4 用医薬品としては販売されていない。
5 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。
6

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 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

6 (1) 薬物動態試験 (ラット)

<事務局より>
着色尿を毒性所見とするかどうかについて、前回の調査会で論点とされたことから、
尿中の代謝物当の分析について、結論は得られていないものの、試験は実施されて
いることについて追記を行いました。

【佐々木専門委員からの追記案に対するコメント】
尿の部分の記載、代謝物に関しての部分の記載、よろしいかと思えます。

7

8 ラット (SD 系、8 週齢) を用いたナナフロシン (油剤 : 20 mg/mL) を単回経口投
9 与 (20 mg/kg 体重) する薬物動態試験が実施された。経時的に、血清、肝臓、腎臓、
10 心臓、肺、筋肉、胃、糞及び尿を採材し、各検体中のナナフロシン濃度を測定した (検
11 出限界 (LOD) : 0.025 mg/kg 又は mg/L)。また、尿については、ナナフロシン (ナ
12 ナオマイシン A)、ナナオマイシン D 及びナナオマイシン E を対象とした TLC 及び
13 HPLC による分析を行った。

14 【佐々木専門委員御修文】

15 ナナフロシンの血清中及び組織中濃度、糞及び尿中排泄率各検体の血清及び組織中
16 濃度並びに排泄率に関する 【今井専門委員御修文】結果を表 1～表 3 に示した。

17 血清中濃度は投与 1 時間後に最大濃度 (C_{max}) となり、その後速やかに減少し投与
18 24 時間後では LOD 未満となったことから、ナナフロシンは急速に吸収された後、速
19 やかに消失すると考えられた。また、雄よりも雌の C_{max} 値が高かったことから、吸収
20 率に性差がある可能性が考えられた。

21 各種組織中濃度は血清と同様に投与 1 時間後に最高値となり、その後速やかに消失
22 した。筋肉では、投与 3 時間後に、他のほとんどの組織 (肝臓、腎臓、心臓及び肺)
23 では投与 24 時間後に LOD 未満となったが、胃ではわずかに検出された (雄 : 0.034
24 mg/kg、雌 : 0.054 mg/kg)。また、各組織中の分布量は雌の方が雄より多い傾向を示
25 した。投与後 24 時間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 %
26 であった。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。

27

表 1 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	<0.025LOD
雌	3.0	0.56	0.53	0.16	<0.025LOD

(10 匹を 1 検体として各 3 検体の平均値)

表 2 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	< LOD0.025
	雌	2.0	0.63	0.78	< LOD0.025 ~ 0.036 ^a
腎臓	雄	1.1	0.49	0.36	< LOD0.025
	雌	1.6	0.39	0.35	< LOD0.025
心臓	雄	0.17	0.06	< LOD0.025 ~ 0.038 ^a	< LOD0.025
	雌	0.77	0.11	0.091	< LOD0.025
肺	雄	0.17	0.084	0.059	< LOD0.025
	雌	0.58	0.14	0.096	< LOD0.025
筋肉	雄	0.09	< LOD0.025	< LOD0.025	—
	雌	0.2	< LOD0.025	< LOD0.025	—
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 (0.025 mg/kg) 未満

表 3 ラットにおけるナナフロシン経口投与 (20 mg/kg 体重) 後 24 時間の糞及び尿中排泄率 (%) ^{ab}

性別		糞	尿	合計
雄 ^b	検体 1	15.4	5.5	21.0
	検体 2	19.6	3.7	23.3
雌 ^b	検体 3	18.1	11.0	29.2
	検体 4	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 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) から算出。

尿を分析した結果、ナナフロシン~~ナナオマイシン A~~、ナナオマイシン D、キノン構造を有すると考えられる物質等がみられた。このうち、ナナオマイシン Dについては、水溶液中では~~ナナフロシン~~~~ナナオマイシン A~~からナナオマイシン D が容易に生じるため、代謝との関連は不明であった。また、キノン構造を有すると考えられる

1 物質についても、~~ナナフロシンナナオマイシンA~~の代謝物かどうかは確認できな
2 った。(参照1)【佐々木専門委員のコメントを踏まえ修文】[薬事資料、概要、p28~34、
3 ナナオマイシンのラットにおける吸排試験、p132~152]

5 (2) 薬物動態試験 (ラット、皮下投与)

6 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
7 体重) による薬物動態試験が実施された。

8 血清及び組織中ナナフロシン濃度の測定結果を表 4 に示した。

9 血清中濃度は投与 0.5 時間後に最大値を示し、24 時間後には LOD 未満となった。
10 また、各組織では投与 1 時間後では検出されたが、8 時間後ではほとんど検出されな
11 かった。これらの結果から、本物質は、皮下投与後、速やかに全身に分布し、消失す
12 ると考えられた。(参照1) [薬事資料、概要 p28~34]

14 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
15 (µg/kg 又は L)

試料 ^a	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 ^b	検出せず
肝臓	—	366.1	—	—	± ^c	—
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	—	—	±	—

16 — : 検査実施せず

17 a : 血清中濃度 : 3 匹の平均値、
18 組織中濃度 1 時間 : 2 匹の平均値、8 時間 : 1 匹の値

19 b : 2 匹の平均値 (残り 1 匹は±)

20 c : 10 µg/kg 以下 (trace を表す)

22 (3) 薬物動態試験 (牛)

23 牛 (品種性別等不明²、2 頭) にナナフロシン油剤 (油剤 : 0.1 mg/mL~~10,000~~ 倍) を
24 7 日間塗布 (100 mL/頭/日) ³ し、塗布中及び塗布後の血中への移行が調べられた。

25 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、
26 ナナオマイシン A の牛に対する吸収排泄試験、p40~49]

27 ² 参照資料では黒牛とされている。

³ 承認されている用法・用量 : 1 回 100 mL 中ナナフロシン 10 mg (力価) の製剤を患部に 100 cm² 当たり
ナナフロシンとして 0.05~0.1 mg (力価) (0.5~1.0mL) 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。

⁴ 用法・用量で規定される 100 cm² での最大投与量の 70 倍に相当。

1 2. 残留試験

2 (1) 残留試験 (牛、経皮投与)

3 <事務局より>
 4 和牛という品種はないため、品種不明に修正し、脚注を追加したいと考えておりますが、
 5 いかがでしょうか。

6 牛 (和牛品種不明⁵、雄、7~8 か月齢、4 頭) にナナフロシン (油剤 : 0.1 mg/mL)
 7 を 7 日間経皮投与 (1 又は 10 mg/頭/日、塗布) する残留試験が実施された。投与最高
 8 用量は、野外試験における臨床で使用される 1 日当たり投与量 (1 mL/100 cm²) の約
 9 10 倍とし、投与回数は、7 日間連続投与⁶とした。

10 最終投与 1 時間後に ~~10 mg/頭/日~~ 投与群 (2 頭) の各塗布部位 (頭頸部又は体側
 11 部) の皮膚を微量 (1 cm²: 0.2 g) 採取し、また、最終投与 2 及び 7 日後に各 2 頭 (~~10~~
 12 及び ~~100 mg/頭/日~~ 投与群各 1 頭) の血液 (血清) 及び組織 (塗布部位直下の脂肪付
 13 き筋肉、筋肉 (バラ肉)、腎臓、腎脂肪及び肝臓) 中のナナフロシン濃度を HPLC に
 14 より測定した (LOD: 0.0125 mg/kg 又は L)。

15 測定結果を表 5 に示した。

16 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
 17 では、いずれの投与量及び検査組織 (血清) からナナフロシンは検出されなかった。

18 (参照 1) 【薬事資料、概要、p36~37、牛におけるナノオマイシン A の残留試験、p50~64】

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 (~~m~~µg/kg 又は ~~m~~L)

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

19 — : 検査実施せず LOD : ~~0.0125~~ µg/kg 又は ~~m~~L
 20 a : 塗布部位の面積 : 90 cm² (牛 A 及び B)、900 cm² (牛 C 及び D)
 21 b : 塗布部位の皮膚 (毛を含む、約 1 cm² (0.2 g)) の測定結果
 22 c : 血液 (血清) 及び各組織 (塗布直下筋肉、バラ肉筋肉、腎臓、腎脂肪、肝臓) の測定結果

23 【高橋専門委員御修文】

⁵ 参照資料では、和牛とされている。
⁶ 用法・用量で規定される 100 cm²での最大投与量の 70 倍に相当。

1 (2) 残留試験 (泌乳牛、経皮投与)

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

4 投与最高用量は、臨床で使用される投与量 (1 mL/100 cm²) 推奨投与量の約 10 倍
5 とし、7 日間連続投与⁷した。最終投与 1、2、3 及び 5 日後に採乳し、ナナフロシンの
6 乳汁中濃度を HPLC により測定した (LOD : 0.0125 mg/L)。

7 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。(参照 1) [薬
8 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、p50~64]

9
10 (3) 残留試験 (牛、経口投与) ④

11 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
12 mg/mL) を 4 日間混餌投与 (2.5 mg/頭/日、対照群 : 無投与) する残留試験が実施さ
13 れた。最終投与 1 日後 (2 頭) 及び 5 日後 (1 頭) における血清及び組織 (肝臓、腎
14 臓、筋肉、第 4 胃、肺及び心臓) 中のナナフロシン濃度を HPLC により測定した (定
15 量限界 (LOQ) : 0.0125 mg/L (血清) 及び 0.025 mg/kg (組織))。

16 最終投与 1 日後及び 5 日後ともに、いずれの組織及び血清中からもナナフロシンは
17 検出されなかった。(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
18 残留性試験、p66~75]

19
20 (4) 残留試験 (泌乳牛、経口投与)

21 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
22 (油剤 : 0.5 mg/mL) を 4 日間混餌投与 (5 mg/頭/日、24 時間毎 (夕方搾乳直後))
23 する残留試験が実施された。、投与前、投与期間中及び最終投与 1、2 及び 3 日後の乳
24 汁 (4 分房の合乳) 中のナナフロシン濃度を HPLC により測定した (LOQ : 0.0125
25 mg/L)。

26 投与前から最終投与 3 日後までのいずれの乳汁からもナナフロシンは検出されなか
27 った。(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
28 ~75]

29
30 3. 遺伝毒性試験

31 ナナフロシンの遺伝毒性試験の結果を表 6 に示した。(参照 1) [薬事資料、概要 p15~16、
32 遺伝毒性に関する資料 (1)、(2)、(3) p157~187]

33
34
35
36

⁷ 用法・用量で規定される 100 cm² での最大投与量の 70 倍に相当。

1 表6 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	<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) 2.44～78.1 µg/plate (-S9 : <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 、+S9 : <i>S. 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 ^a	6
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	マウス S9mix を使用 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)	陽性 ^b	7
	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 ^c	1 [薬事資料、概要 p15、遺伝毒性に関する資料(2) p171～180]
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (ICR 系) 骨髓細胞 (雄 5 匹/群)	5～20 ^d 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™Mouse) 肝臓、腎臓	0~72.5 mg/kg 体重 28 日間強制経口投与	陰性	8 【農水省 遺伝子突然 変異試験報 告書】
----------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------	----	------------------------------------

1
2 a : TA98、[WP2 *uvrA*](#) 及び [TA1537](#) であって +S9 の場合。比活性値 : 8.95×10^2 Rev/mg

3 b : [TA98](#) であって +S9 の場合。比活性値 : 1.59×10^3 Rev/mg

4 【山田専門委員のコメントに基づき追記】

5 c : +S9、最高用量のみ

6 d : マウス腹腔内投与の LD₅₀ 値 : 41.0 mg/kg 体重の約 1/2 量相当

7
8 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
9 性となったが、その突然変異の頻度は陽性対照物質に比較して低かった。(参照 6) 哺乳
10 動物培養細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験における、染色体異常細胞の出現率の
11 観察において、ラット S9 (5 µg/mL) では、処理 18 時間後が、6 % で疑陽性、処理 42
12 時間後では 3 % となり陰性と判定され、ラット S9 の 1.25 及び 2.5 µg/mL 処理では、18
13 及び 42 時間後ともに 0~2 % で陰性と判定された。(参照 1) 一方、*in vivo* のマウスを
14 用いた小核試験は陰性であった。(参照 1)

15 これらの結果を受けて実施された、マウス S9mix を用いた復帰突然変異試験の結果
16 は陽性であり、~~トランスジェニック Tg~~ マウスを用いた遺伝子突然変異試験の結果は陰
17 性であった。(参照 7、8、9)

18 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
19 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**
20 遺伝毒性は生じない判断した。

21 <事務局より>

遺伝毒性の結論について、動物用医薬品として適切に使用され、かつ、食品を介して
と前提をおいているなかで、TG マウス試験等を実施し陰性となる結果が得られている
ところで、「特段問題となる」という前置きが必要かどうかについて、ご確認をお願いします。

22
23 **4. 急性毒性試験**

24 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
25 の急性毒性試験が実施された。

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

1 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 ₅₀ (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)

2

3 5. 亜急性毒性試験

4 (1) 28日間亜急性毒性試験 (トランスジェニックTg マウス)⁸

5 ① 用量設定試験 (参考資料⁹)

6 トランスジェニックTg マウスを用いた経口投与試験 (5の(1)の②)における
7 用量設定のために、マウス (CD2F1/Slc (BALB/C x DBA/2)) 系、雄、89週齢、体重
8 23.2~27.5 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
9 口投与 (0、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
10 た。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 ける投与最高量は72.5 mg/kg 体重/日と設定された。

16

17 ② トランスジェニックTg マウスを用いた28日間亜急性毒性試験¹⁰

<事務局より>

第145回専門調査会において、検査項目が少ない場合は、参考資料とした方が良いの
ではないかとのご指摘をいただきました。検査の詳細を追記しましたので、参考資料と
すべきか、そのまま残すかのご検討をお願いいたします。

また、着色尿を毒性ととるかについてもご検討をお願いいたします。

18

19 マウス (CD₂-LacZ80/HazfBR、トランスジェニック (MutaTMMouse)、雄、9週齢、
20 体重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
21 オマイシンA) を28日間強制経口投与 (0、18.1、36.3 又は、72.5 又は 100 mg/kg 体
重/日) する亜急性毒性試験が実施された。

⁸ トランスジェニックTg マウスを用いた遺伝子突然変異試験に伴い実施された。

⁹ 本試験は、28日間亜急性毒性試験 (トランスジェニックTg マウス) (IIの5.の(1)の②) での用量設定試験のため参考資料とした。

¹⁰ トランスジェニックTg 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。

1 体重、摂餌量を試験期間中概ね週 1 回測定するとともに少なくとも 1 日 1 回一般状
2 態を観察し、最終投与 3 日後に剖検し、組織試料肝臓及び腎臓を採取し、臓器重量測
3 定及び肉眼的観察を行った。

4 結果を表 8 に示した。(参照 8)

6 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

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

8 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 (黒
9 色) の所見に基づき、本試験における LOAEL を 18.1 mg/kg 体重/日と判断した。

11 (2) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) (参考資料¹¹)

12 ラット (雌雄各 15 匹/群) にナナフロシンを 1 か月間皮下投与 (0、0.6、1.7、5.0、
13 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。

14 毒性所見を表 9 に示した。(参照 1) **【薬事資料、概要 p10~13】**

16 **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。**

17 **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**
18 **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、**
19 **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**
20 **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**
21 **形成 (投与開始 23 日頃から) がみられた。**

22 **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**
23 **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**
24 **る傾向がみられた。飲水量に異常はみられなかった。**

25 **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**
26 **かった。**

27 **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**
28 **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**
29 **は、WBC の増加が認められた。**

30 **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**
31 **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**
32 **Chol の増加 (雄) が認められた。**

33 **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**
34 **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。**

35 **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)、**
36 **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**

¹¹ 本試験は、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。

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]

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	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 日頃から）、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 日頃から）、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・雌）、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（茶褐色～暗赤色）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、0.6 mg/kg 体重/日以上でみられた尿の着色に基づき、本ラット皮下投与試験におけるナナフロシンの LOAEL を 0.6mg/kg 体重/日と考えた。なお、本 NOAEL は、非経口投与試験のため参考値とする。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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、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。

毒性所見を表 10 に示した。

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。78 mg/kg 投与群では、立毛及び腹臥などがみられた。

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/日投与群で軽度の減少がみられた。

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、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して暗赤色の着色（茶褐色～暗赤色）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
2 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
3 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
4 度増加がみられた。

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 の軽度上昇がみられた。

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
9 び腎臓の軽度腫大がみられた。

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

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
17 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
18 上皮の過形成及び腸間膜リンパ節細網細胞の過形成がみられた。

19 なお、30 日間の休薬を実施した動物では、45 mg/kg 投与群以上で見られた腎臓で
20 の変化を除いていずれも回復がみられた。

<事務局より>

5 mg/kg 体重/日でみられた尿の着色及び相対腎臓の相対重量の増加を毒性とと
るということよろしいでしょうか。ご検討をお願いいたします。

21 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）、副腎の <u>相対比</u> 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、 <u>ALP 及び BUN の低下</u> 、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） <u>比の相対</u> 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	腎臓重量の増加、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（ <u>茶褐色～暗赤色</u> ）、 <u>相対腎臓の相対</u> 重量の増加（雄）

23 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
24 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～
25 14、ラット経口投与による 3 か月間の慢性毒性試験 p76～131
26

1 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、5 mg/kg 体重/日以上の雄でみられた腎
2 臓の相対重量の増加及び全投与群で雌雄での尿の着色（茶褐色～暗褐色）がみられた
3 所見に基づき、本試験における LOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。

4
5 (4) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）（~~参考資料¹²データ~~）

6 ラット（雌雄各 15 匹/群）にナナフロシンを 3 か月間皮下投与（ナナオマイシン A
7 として、0、0.16、0.38、0.89、2.11 及び 5.00 mg/kg 体重/日）する亜急性毒性試験が
8 実施された。

9 毒性所見を表 11 に示した。

10 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/日を含む全投与例で
11 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）**薬事資**
12 **料、概要 p10～13**

13
14 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
5.00 以上	体重増加抑制（雄・雌）、脾臓のうっ血、骨髄の造血亢進
2.11 以上	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）
0.89 以上	WBC 増加（雌）、胸腺重量の低下（雄）
0.38 以上	軽度な体重増加抑制（雄）
0.16	所見なし。

15
16 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
17 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 NOAEL
18 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参考値
19 とする。

20
21 6. 慢性毒性及び発がん性試験

22 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。

23
24 7. 生殖発生毒性試験

25 (1) 生殖発生毒性試験（ラット）（参考資料¹³）

26 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
27 8.7 mg/kg 体重/日）する生殖発生毒性試験が実施された。

28 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
29 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みられた。

30 生殖能力には影響はみられなかった。

12 本試験は、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。

13 本試験は、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 胎児については、全投与群で、外形、骨格及び内臓の異常はみられなかった。
2 新生児では、8.7 mg/kg 体重/日投与群で体重低下がみられたが、外形、骨格及び内
3 臓異常は全投与群でみられなかった。(参照 1) [薬事資料、概要 p12~13]

4
5 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 NOAEL
6 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 mg/kg 体
7 重/日と判断した。また、児動物に対する NOAEL は、8.7 mg/kg 体重/日投与群で新
8 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。なお、いずれ
9 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。また、催奇形性
10 はみられなかった。

11 8. 対象動物を用いた試験 (参考資料¹⁴)

12 牛を用いたナナフロシンの経口 (1 件) 及び経皮投与 (~~23~~件) による安全性試験が
13 実施された。経口投与では ~~推奨適用濃度の 5 倍量 (相当) を~~ 4 日間混餌投与 (0.01
14 mg/kg 体重/日) した。 経皮投与では 推奨適用承認製剤と同一の濃度 (0.1 mg/mL)
15 の油剤を用いて 7 日間投与 (0.020037 mg/kg 体重/日¹⁵ (通常 1,000 cm² の塗布量に相
16 当) 又は 0.037 mg/kg 体重/日¹⁶ (通常 10,000 cm² の塗布量に相当)) 又は推奨用量の
17 承認製剤の 5 倍濃度 (0.5 mg/mL) の油剤を用いて 5 日間投与 (16 mL (通常 8,000
18 cm² の塗布量に相当)) した。

19
20 いずれの試験においても、~~血液及び尿検査、経口投与での血液、血液生化学及び尿~~
21 ~~検査において~~異常値はみられず、一般状態についても異常な所見はみられなかった。

22 (参照 1) [薬事資料、概要牛に対する安全性 p17~23]

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) (Draize ドレイズ法) に従い実
26 施した。

27 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、

28 概要 p16]

29 (2) 眼刺激性試験

30 ウサギを用いて、Draize eye test 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 1) [薬事資料、概要 p17]

32
33
34

¹⁴ 対象動物の知見であるため、参考資料とした。

¹⁵ 試験に用いた牛の平均体重 (2 頭) : 265 kg

¹⁶ 試験に用いた牛の平均体重 (2 頭) : 270 kg

1 10. 微生物学的影響に関する試験

2 (1) 臨床分離菌に対する MIC

3 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
4 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
5 株等に対する MIC が調べられている(表 12)。(参照10) [H18 年度調査事業 p189～]
6

7 表 12 ヒト臨床分離菌に対するナナフロシンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Escherichia coli</i> / <i>Escherichia coli</i>	30	64	32～128
<i>Enterococcus</i> spp.	30	8	2～32
<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

8

9 調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ は *Peptococcus* spp. /*Peptostreptococcus*
10 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_{calc}¹⁷ は
11 1.226 μg/mL (0.001226 mg/mL) と算出された。
12
13

¹⁷ 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

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弱い陽性を示したが、*in vivo* のマウスを用いた小核試験及びトラン
5 スジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験ではいずれも陰性であった。これらの
6 結果から、ナナフロシンは、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
7 を介して、ヒトに対して **特段問題となる** 遺伝毒性は生じないと考えた。したがって、ナ
8 ナフロシンについては、毒性学的 ADI を設定することは可能であると判断した。

9 各種毒性試験において **得られた主な毒性所見は、体重増加抑制、各種臓器の相対重量**
10 **の増加、腎臓腫大、腎臓尿細管空の拡張、腎臓尿細管上皮の褐色顆粒沈着等であった。**
11 **また、これら毒性所見のうち、**最も低い用量で認められた影響は、ラットを用いた 90 日
12 間亜急性毒性試験における腎臓の**相対重量**の増加及び尿の着色（**茶褐色～暗赤色**）であ
13 り、**その** LOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

14 毒性学的 ADI の設定に当たっては、慢性毒性**及び発がん性**試験が実施されていない
15 こと、及び参考資料である皮下投与試験における NOAEL を考慮した上で LOAEL を
16 を基準とすることにより追加係数 10 を適用し**安全係数を 1,000** とし、**0.005 mg/kg** 体
17 重/日と設定することが適当であると判断した。

<事務局より>

5 mg/kg 体重/日で腎臓の相対重量の増加及び尿の着色（**茶褐色～暗赤色**）がみられ
ています。前回の調査会では、この器質的変化を伴わない所見をどの程度考慮し、安
全係数をいくつにすべきかについて議論があったところです。ご検討をお願いいたし
ます。

- ① 追加の係数を 10 とした場合：0.005 mg/kg 体重
- ② 追加の係数を 5 とした場合：0.01 mg/kg 体重
- ③ 追加の係数を 2 とした場合：0.025 mg/kg 体重

18

19 2. 微生物学的 ADI について

<事務局より>

微生物学的 ADI については、今後変更が予定されていることから、変更後の案に記載
を修正しました。

20

21 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
22 菌性物質の微生物学的影響についての調査」結果から得られた MIC_{calc} (1.226 µg/mL
23 (0.001226 mg/mL)) を用いて、以下のとおり微生物学的 ADI を算定した。

24

$$\text{ADI} = \frac{0.001226^{\text{a}} \times \mathbf{500220^{\text{b}}}}{1^{\text{c}} \times 60^{\text{d}}} = \mathbf{0.00145}\text{-mg/kg 体重/日}$$

25

26 ^a : MIC_{calc} : 1.226 µg/mL

27 ^b : ヒト結腸内容物の量 (g)

1 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、
2 係数を1とする。

3 d: ヒトの体重 (kg)

5 3. ADI の設定について

6 ① 追加の安全係数が10の場合

7 微生物学的毒性学的 ADI が、毒性学的微生物学的 ADI (0.0105 mg/kg 体重/日) よりも小さい、
8 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
9 フロシンの ADI としては、微生物学的毒性学的 ADI の 0.0045-005 mg/kg 体重/日を
10 設定することが適当であると判断した。

11 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 として次の値を採用
12 することが妥当適当と考えたである。

14 ADI 0.0045-005 mg/kg 体重/日

16 ばく露量については、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
17 こととする。

19 ② 追加の安全係数が5の場合

20 毒性学的 ADI 及び微生物学的 ADI は、0.01 mg/kg 体重/日と同じ値である。

21 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 として次の値を採用
22 することが適当と考えた。

24 ADI 0.01 mg/kg 体重/日

26 ばく露量については、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
27 こととする。

29 ③ 追加の安全係数が2の場合

30 微生物学的 ADI が、毒性学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) よりも小さいことから、
31 ナナフロシンの ADI としては、微生物学的 ADI の 0.01 mg/kg 体重/日を設定するこ
32 とが適当であると判断した。

33 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 として次の値を採用
34 することが適当と考えた。

36 ADI 0.01 mg/kg 体重/日

38 ばく露量については、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
39 こととする。

1 <別紙：検査値等略称>

略称	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
A/G 比	Albumin / Globulin ratio：アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline Phosphatase：アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate Aminotransferase：アスパラギンアミノトランスフェラーゼ (GOT)
BUN	Blood Urea Nitrogen：血中尿素窒素
CFU	Colony Forming Unit：コロニー形成単位
Chol	Cholesterol：コレステロール
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン量 (血色素量)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography：高速液体クロマトグラフィー
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット値
LD ₅₀	Lethal Dose 50：半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
MIC	Minimum Inhibitory Concentration：最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50% Minimum Inhibitory Concentration：50%最小発育阻止濃度
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level：無毒性量
PLT	Platelet：血小板数
RBC	Red blood cell：赤血球数
RET	Reticulocyte：網状赤血球数
TLC	Thin-Layer Chromatography：薄層クロマトグラフィー
TG	Transgenic：トランスジェニック
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products：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	White blood cell：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 Heapy AM, Patterson AV, Smaill JB, Jamieson SM, Guise CP, Sperry J, Hume PA, Rathwell K and Brimble MA: Synthesis and cytotoxicity of pyranonaphthoquinone natural product analogues under bioreductive conditions. *Bioorg Med Chem.* 2013 Dec 15; 21(24): 7971-80.
- 3 Sperry J, Bachu P and Brimble MA: Pyranonaphthoquinones--isolation, biological activity and synthesis. *Nat Prod Rep.* 2008; 25(2): 376-400.
- 4 Sperry J, Lorenzo-Castrillejo I, Brimble MA and Machín F: Pyranonaphthoquinone derivatives of eleutherin, ventiloquinone L, thysanone and nanaomycin A possessing a diverse topoisomerase II inhibition and cytotoxicity spectrum. *Bioorg Med Chem.* 2009; 17(20): 7131-7.
- 5 動物用医薬品データベース
- 6 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
- 7 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
- 8 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
- 9 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）
- 10 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