

(案)

動物用医薬品評価書

ナナフロシン

2015年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	3
○ 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）	10
2. 残留試験	10
(1) 残留試験（牛、経口投与）	10
(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）	11
(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	14
5. 亜急性毒性試験	14
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）	14
(2) 1か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉	15
(3) 3か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉	16
6. 慢性毒性及び発がん性試験	17
7. 生殖発生毒性試験	17
(1) 生殖発生毒性試験（ラット：皮下投与）〈参考データ〉	17
8. 対象動物を用いた試験	18
(1) 安全性試験（牛、経口投与）	18
(2) 安全性試験（牛、経皮投与①）〈参考データ〉	18
(3) 安全性試験（牛、経皮投与②）〈参考データ〉	18

(4) 安全性試験（牛、経皮投与③）〈参考データ〉	18
9. その他の試験	18
(1) 皮膚刺激性試験	19
(2) 眼刺激性試験	19
10. 微生物学的影響に関する試験	19
(1) 臨床分離菌に対する MIC	19
III. 食品健康影響評価（案）	20
1. 毒性学的 ADI について	20
2. 微生物学的 ADI について	21
3. ADI の設定について	21
▪ 別紙：検査値等略称	22
▪ 参照	23

【機密性 2 情報】

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

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)	(2015年7月1日から)
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 洌子	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

5

6

7 <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)	(2013年10月1日から)
唐木 英明 (座長)	津田 修治 (座長)
津田 修治 (座長代理)	今井 俊夫 (座長代理)
青木 宙 舘田 一博	荒川 宜親 戸塚 恭一
秋葉 征夫 戸塚 恭一	池 康嘉 中山 裕之
池 康嘉 細川 正清	石原 加奈子 細川 正清
今井 俊夫 宮島 敦子	今田 千秋 宮島 敦子

【機密性 2 情報】

江馬 眞	山中 典子	桑形 麻樹子	宮本 亨
桑形 麻樹子	吉田 敏則	小林 健一	山田 雅巳
下位 香代子		下位 香代子	山中 典子
高橋 和彦		高橋 和彦	吉田 敏則

1
2
3

【機密性 2 情報】

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。]

【機密性 2 情報】

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

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）

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)

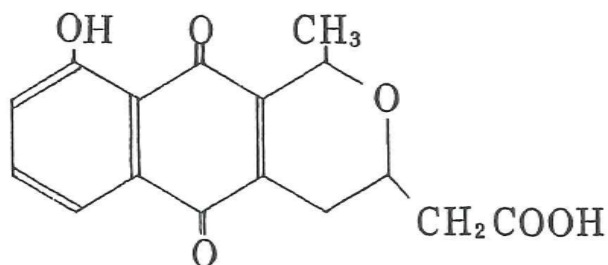
14 4. 分子式

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

17 5. 分子量

18 302.28

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
26 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て抗菌活性を有し、牛
27 の白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
28 ることで、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
31 る。 [動物用医薬品データベース]

32 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
33 は使用されていない。

【機密性 2 情報】

1 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。

2
3 II. 安全性に係る知見の概要

4 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
5 する主な知見を整理した。

6
7 1. 薬物動態試験（吸収、分布、~~代謝~~、排泄試験） 細川専門委員修文

8 (1) 薬物動態試験（ラット、経口投与）

9 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）の単回強
10 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シ
11 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）。

12 経口投与後の血清中濃度推移の結果、経口投与 1 時間後に最大血中濃度(Cmax)とな
13 り、その後速やかに消失し投与後 24 時間では検出限界以下となったことから、この剤
14 は急速に吸収された後、速やかに消失することが示された。また、雄よりも雌の方が
15 Cmax 値が高いことから、吸収率が高いことが推定された。 細川専門委員修文

16 臓器分布に関しては、肝臓、腎臓、心臓、肺、筋肉及び胃及び血清では、血清と同
17 様に投与 1 時間後に最高値が得られ、その後速やかに消失経時的に値が減少した。筋肉
18 では、投与 3 時間後に検出限界未満となった。投与 24 時間後では、ほとんどの組織（肝
19 臓、腎臓、心臓及び肺）及び血清中で検出限界未満となったが、胃ではわずかに検出さ
20 れた（雄：0.034 mg/kg、雌：0.054 mg/kg）。各組織への吸収移行量は、雄より雌の方が
21 大きい傾向が認められ、~~た~~。吸収率が高いことが原因であると考えられた。 細川専門委

22 員修文

23 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、ナナ
24 フロシンの糞中排泄率は雄で 15.4 及び 19.6 %、雌で 18.1 及び 12.9 %であった。尿中
25 排泄率は雄で 5.5 及び 3.7 %、雌で 11.0 及び 15.1 %であった。から検出されたナナフロ
26 シンの合計は、雄 1.477 及び雌 1.906 mg/kg 体重であった。糞中からはそれぞれ 1.168
27 及び 1.036 mg/kg 体重で、糞中回収率は投与量の 10 %以下と考えられた（雄：5.8、雌
28 5.2%）。（参照 2）[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]

29 細川専門委員修文

30
【細川専門委員コメント】

表 3 からの排泄率の算出方法が不明です。ここには尿中排泄率と糞中排泄率を雌雄
別々に記載する必要があります。排泄量では無く、排泄率が大切な値なので、算出を
お願いいたします。

【事務局より】

表 3 について、糞及び尿中排泄率の点から記載し直しました。

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

【機密性 2 情報】

1
2
3

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 ^a
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 ^a	<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

4
5
6

(10 匹を 1 検体として各 3 検体の平均値)

a 測定値の一部が検出限界 (0.025 mg/kg) 未満

7
8

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

9
10

(1 群 10 匹を 1 検体として各 3 検体の平均値)

11
12

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 (%)^a

性別		糞	尿	合計
雄 ^b	①群	15.4	5.5	21.0
	②群	19.6	3.7	23.3
雌 ^b	①群	18.1	11.0	29.2
	②群	12.9	15.1	28.0

13
14
15
16

a : 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

b : ラットの平均体重 : 雄 247 g、雌 168 g

【機密性 2 情報】

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) 後の
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

~~(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)~~

~~(糞尿を採取したラットの平均体重：雄 247 g、雌 168 g)~~

(2) 薬物動態試験 (ラット、皮下投与)

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 体重) 試験が実施された。

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たが、組織ではほとんど検出されなかった。本物質は、急速速やかに吸収された後、各組織に分布した後、速やかに消失排泄されるものと考えられた。(参照 2) [薬事資料、概要 p28~34] 細川専門委員修文

【細川専門委員コメント】

修文しました。組織からほとんど検出されていないので、各組織に分布したとの表現は使わない方が良いでしょう。

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 (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 ^d
肝臓	—	366.1	—	—	± ^c	—
腎臓	—	631.1	—	—	±	—
胃	—	105.4	—	—	±	—
心臓	—	167.3	—	—	検出せず ^d	—
脾臓	—	38.8	—	—	検出せず ^d	—
脳	—	46.4	—	—	検出せず ^d	—
肺	—	229.9	—	—	±	—

^a 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、
組織中濃度 (8 時間)：1 匹の値

^b 2 匹の平均値 (残り 1 匹は±)

^c ±：10 μg/kg 以下 (trace を表す)

【機密性 2 情報】

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

(3) 薬物動態試験 (牛、経皮投与)

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]

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛、経口投与)

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 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) 中の残留を HPLC により測定した。

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]

(2) 残留試験 (牛、経皮投与) (参考データ)

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 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。投与量は、野外試験における 1 日当たり使用最高量 (1 mL/100 cm²) の約 10 倍とし、回数は通常単回投与であるが 7 日間連続投与した。

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 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))、腎臓、腎脂肪及び肝臓) 中の残留を HPLC により測定した。

測定結果を表 5 に示した。

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シン A の残留試験、p50~64]

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 ^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	—

【機密性 2 情報】

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

— : 検査実施せず 検出限界 : 0.0125 mg/kg 又は L

^a 塗布部位の面積 : 90 cm² (牛 A 及び B)、900 cm² (牛 C 及び D)

^b 塗布部位の皮膚 (毛を含む、約 1 cm² (0.2 g)) の測定結果

^c 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

(3) 残留試験 (乳汁、経口投与)

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 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) 中の残留を HPLC により測定した。

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) 残留試験 (乳汁、経皮投与) (参考データ)

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 (ナナフロシン 0.1 mg/mL) /頭/日、塗布) 試験が実施された。

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、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。

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、p50~64]

3. 遺伝毒性試験

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 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]

1 表 6 *in vitro* 試験 山田専門委員修文

試験	対象	用量	結果	参照
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100 [薬事資料、概要 p15、遺伝毒性に関する資料(1) p155~170]	0.01~0.6 mg/plate (±S9) ^a	陽陰性 (TA98 及び TA100 ^b ,+S9) ^a	2
	<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	
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	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 (TA98、+S9) ^b	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) [薬事資料、概要 p15、遺伝毒性に関する資料(2) p171~180]	0、0.05、0.1、0.2 µg/mL ^a (-S9) ^e 1.25~5 µg/mL (+S9) ^e	弱陽陰性 (+S9 最高用量のみ) ^d	2
	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL 細胞)	5 µg/mL^b -(+S9)-	陽性	

2 a : +S9 で陽性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3 b : +S9 で陽性用量相関性はあるが、陰性対照の 2 倍は超えていない4 e : 50%増殖抑制濃度は、-S9 で 0.2 µg/mL、+S9 で 5 µg/mL

【機密性 2 情報】

~~d: 5 µg/mL のみに弱い染色体異常の誘発がみられた~~

~~a: 0.2 µg/mL (50%増殖抑制濃度)~~

~~b: 5 µg/mL (50%増殖抑制濃度)~~

表 7 *in vivo* 試験 山田専門委員修文

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス (ICR 系) 骨髓細胞 (雄 5 匹/群) [薬事資料、概要 p16、遺伝毒性 に関する資料(3) p181~187]	0, 5, 10, 20 ^a mg/kg 体 重 ^a 2 回腹腔内投与 (初回投与 24 時間後に再投与)	陰性

a: ~~20 mg/kg 体重~~ (マウス腹腔内投与の LD₅₀ 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、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。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のみ陽性であったが、S9 (5 µg/mL) 処理 18 時間後で染色体異常細胞の出現率が 6%と、擬陽性と判定され、処理 42 時間後では 3%で、陰性と判定され、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。

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。(P)

【事務局より】

今回、Ames 試験成績が新たに提出されましたので、表 6 に追記するとともに、表 6 及び 7 について記載整備をしています。

ナナフロシンの遺伝毒性を明確にするための追加試験として、必要な試験についてご検討をお願いいたします。

従いまして、遺伝毒性のまとめの文章については今回修文等行わず、追加試験の資料が提出された後に改めて修文等を行いたいと考えています。

【山田専門委員コメント】

判定に直接関係する内容 (菌株名、代謝活性化系の有無) は表に記載してください。この試験は通常の Ames 試験を実施していません。被験物質を除いてからプレートに播いています。そのことは脚注に記載の必要があります。このような特別なことを脚注に書くようにしてください。

(まとめの文章について)

今回は修文しないという事でしたので、調査会時には示さなくていいですが、書かなくていいことがたくさん書かれているので、修文の際には参考にしてください。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

4. 急性毒性試験

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。

結果を表 8 に示した。（参照 2）[\[薬事資料、概要 p10\]](#)

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 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)

マウス及びラットにおいて雌雄ともに、経口投与による LD₅₀ の方が、他の 2 つの投与経路による LD₅₀ よりも高い値であった。

5. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）

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。投与終了後、雌雄各 5 匹/群には、30 日間の休薬期間を設定した。[\[第 60 回津田専門委員修文\]](#)

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。

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が認められた。~~

【機密性 2 情報】

1 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、
2 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
3 して暗赤色の着色が認められた。 [第 60 回吉田専門委員修文]

4 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
5 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
6 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
7 認められた。

8 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
9 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。

10 ~~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。~~ [第 60 回吉
11 田専門委員修文]

12 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
13 腎臓の軽度腫大が認められた。

14 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
15 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
16 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
17 群では、心臓（雌）、肺（雄）、脾臓（雌）、肝臓（雌雄）及び脳（雄）の比重量の増加が
18 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（絶対
19 重量及び比重量）の減少が認められた。

20 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
21 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
22 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。 [第 60 回吉田專
23 門委員修文]

【第 60 回今井専門委員コメント】

原記載通り増生で如何でしょうか？

25
26 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
27 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
28 ～131]

29 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
30 NOAEL は得られず、LOAEL は 5 mg/kg 体重/日と考えられた。

31
32 (2) 1 か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉

33 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、
34 5.0、8.7 及び 15.0 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

35 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。

36 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
37 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
38 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

【機密性 2 情報】

1 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
2 与開始 23 日頃から）がみられた。

3 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
4 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
5 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。第 60 回吉田

6 専門委員修文

7 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
8 かった。第 60 回吉田専門委員修文

9 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~~
10 ~~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、~~
11 ~~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
12 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 体
13 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 の増加が認められ
14 た。第 60 回吉田専門委員修文

15 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）及び中世~~
16 ~~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
17 の増加（雌雄）及び Chol の増加（雄）が認められた。第 60 回吉田専門委員修文

18 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
19 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。

【第 60 回吉田専門委員コメント】

絶対重量か比重量か確認お願いいたします。

【事務局より】

資料から絶対重量か比重量か確認できませんでした。

21 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）、
22 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）、胸腺及びリ
23 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
24 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] 第 60

25 回吉田専門委員修文

26 ~~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~~
27 ~~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~~
28 ~~mg/kg 体重/日と考えられた。~~第 60 回津田、吉田専門委員修文

31 (3) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉

32 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、
33 0.38、0.89、2.11 及び 5.00 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

34 試験期間中に死亡例は認められなかった。

【機密性 2 情報】

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/日投与群
2 の雌で認められた。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~~
3 ~~群 (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。~~ 第 60 回吉田

4 専門委員修文

【吉田専門委員コメント】

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

6 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
7 以上投与群で認められた。第 60 回今井専門委員修文

8 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。
9 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~~
10 ~~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~~
11 ~~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。~~ 第 60

12 回吉田専門委員修文

13 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。

14 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
15 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~~
16 ~~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
17 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
18 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] 第 60 回

19 今井、吉田専門委員修文

20 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、~~
21 ~~NOAEL は 0.16 mg/kg 体重/日と考えられた。~~

6. 慢性毒性及び発がん性試験

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。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖発生毒性試験 (ラット：皮下投与) <参考データ>

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 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。

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/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られた。

生殖能力には影響は認められなかった。 第 60 回江馬、桑形専門委員修文

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。

【機密性 2 情報】

1 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
2 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]

3 本試験においてける母動物に対する NOAEL は、~~5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で撰~~
4 ~~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、児動物に対~~
5 ~~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とか~~
6 ~~ら、5.0 mg/kg 体重/日と考えられた。~~催奇形性は認められなかった。

8. 対象動物を用いた試験

(1) 安全性試験 (牛、経口投与)

11 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))
12 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
13 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。

14 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
15 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。

(2) 安全性試験 (牛、経皮投与①) (参考データ)

18 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、
19 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
20 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。

21 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。

(3) 安全性試験 (牛、経皮投与②) (参考データ)

24 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、
25 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
26 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
27 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)。

28 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。

(4) 安全性試験 (牛、経皮投与③) (参考データ)

31 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、
32 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
33 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。

34 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
35 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、
36 概要牛に対する安全性 p17~23]

9. その他の試験

【機密性 2 情報】

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) (トレイズ法?) 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 2) [薬事資料、概
5 要 p16] 第 60 回津田専門委員修文

7 (2) 眼刺激性試験

8 ウサギを用いて、Draize 法で眼刺激性試験を実施した。

9 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]

10

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の
14 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
15 ロシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている (表 9)。(参照 4) [H18
16 年度調査事業 p189～]

17

18 表 9 ヒト 臨床分離腸内細菌 に対するナナフロシンの MIC₅₀ 石原専門委員修文

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

19

【機密性 2 情報】

1 調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ は *Peptococcus sp. /Peptostreptococcus sp.*
2 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}² は 1.226 µg/mL
3 (0.001226 mg/mL) と算出された。

5 Ⅲ. 食品健康影響評価 (案)

6 1. 毒性学的 ADI について

7 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
8 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
9 用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
10 伝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
11 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、毒性学的 ADI を設定するこ
12 とは可能であると判断した。

13 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 日間亜
14 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/日であった。

15 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
16 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
17 適用し、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。

18

² 試験薬に活性のあるもっとも関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

【機密性 2 情報】

2. 微生物学的 ADI について

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」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生物学的 ADI を算出することができる。

ナナフロシンの MIC_{calc} は 1.226 µg/mL (0.001226 mg/mL)、結腸内容物に 220 g/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 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定した。

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

a : MIC_{calc} : 1.226 µg/mL

b : ヒト結腸内容物の量 (g)

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、係数を 1 とする。

d : ヒトの体重 (kg)

3. ADI の設定について

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 の設定が可能であると判断した。

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) 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、ナナフロシンの ADI としては、次の値を採用することが適切と考えられる。

ナナフロシン 0.0045 mg/kg 体重/日

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とする。

1 <別紙：検査値等略称>

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 ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50 % <u>最小</u> 発育阻止濃度 石原専門委員修文
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. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件
3 （平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
4 2. 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
5 認申請時資料より抽出）（非公表）
6 3. 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
7 的影響についての調査
8 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（非公表）