

ナタマイシンに関する論点整理及び追加資料

1. ADI の設定について

(1) JECFA (1976) における評価 (文献 40)

* 2001 年に ADI の設定に変更がないことを確認している。(文献 39)

NOAEL : 200 mg/ヒト/日 (体重 60 kg として 3 mg/kg 体重/日)

根拠論文 : ヒトにおける観察

安全係数 : 10

ADI : 0.3 mg/kg 体重/日

【問題点】

- ・ 上記の結果から NOAEL を 200 mg/日としているが、その根拠が不明確である。
追加情報は得られなかった。

(2) 欧州医薬品庁 (EMEA) (1998) における評価 (第 4 回専門調査会 配布資料 1-3)

NOAEL : 250 ppm (6.25 mg/kg 体重/日)

根拠論文 : イヌを用いた 2 年間反復投与毒性試験

安全係数 : 100

ADI : 0.06 mg/kg 体重/日

【問題点】

当該試験は、匹数が少なく、また試験動物における感染症の発症や雌動物の妊娠等が報告されている等十分な試験とは言えない。

NOAEL の 250 ppm を 6.25 mg/kg 体重/日と換算しているが、体重、摂餌量等のデータがなく、用量換算の根拠が不明である。

「Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food (JECFA, 1987) Annex V」において示されたイヌの餌中濃度の換算係数 (1 ppm=0.025 mg/kg 体重/日) により換算すると、250 ppm は 6.25 mg/kg 体重/日となる。

(3) 上記の問題点から、比較的新しく、評価に値すると考えられるイヌを用いた 90 日間反復投与試験 (文献 14 (1984)) を ADI 設定の根拠としてはどうか。

【評価案】

NOAEL : 375 ppm (12.5 mg/kg 体重/日)

根拠論文 : イヌを用いた 90 日間反復投与試験

安全係数 : 300

ADI : 0.04 mg/kg 体重/日

動物種	試験期間	投与方法	投与量	試験結果	NOAEL	安全係数	ADI (mg/kg/日)	文献 No.
ヒト	-	経口	300 ~ 400 mg/日	時折悪心、嘔吐及び下痢が発生したが、末梢血液の変化は観察されなかった。	200 mg/日 (体 重 60 kg として 3 mg/kg/日)	10	0.3	37 (1969)
ヒト (全身性 糸状菌症)	13-180 日間	経口	50 ~ 1,000 mg/日	悪心、嘔吐及び下痢が発生。				38 (1960)
イヌ	2 年間	混餌	0、125、250、500 ppm	250 ppm 投与群で 1 匹死亡し (投与とは無関係)、500 ppm 投与群の雄で初期の体重増加のわずかな減少がみられた。	250 ppm (6.25 mg /kg/日)	100	0.06	13 (1966)
イヌ	90 日間	混餌	0、375、750 ppm (約 0、12.5、25 mg/kg 体重/日)	750 ppm 投与群で下痢、嘔吐、わずかな体重の減少及び平均摂餌量の減少がみられた。一過性の下痢はおそらく局所的な腸の刺激によると考えられている。	375 ppm (12.5 mg /kg/日)	300	0.04	14 (1984)

2 毒性試験でみられる下痢の所見について

本物質の難吸収性による物理的な要因と考えられる。

3 遺伝毒性について

提出されているデータからは、遺伝毒性はないものと考えられる。ただし、EMEAにおける評価で用いられた遺伝毒性に関するデータの確認をしたい。

【追加資料】

EMEAにおける評価で用いられた遺伝毒性試験データ

A) Dillon DM. Natamycin: Testing for mutagenic activity with *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 and TA 100. (1992) IRI Project No. 753474. Inveresk Research International Report No. 9280.

Salmonella typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 を用いて、S9mix 存在下及び非存在下、15 ~ 5,000 µg/plate の濃度でナタマイシンの変異原性試験を行った結果、いずれの菌株でも変異原性は認められなかった。5,000 µg/plate では、被検物質の沈降が生じ、5,000 µg/plate の S9mix の非存在下では、細胞毒性がみられた。

B) Riach CG, Willington SE. Natamycin: Mouse Lymphoma mutation assay. (1993) IRI Project No. 753495. Inveresk Research International Report No. 9284.

S9mix の存在下及び非存在下のマウスリンパ腫 L5178Y アッセイを用いて、ナタマイシンの遺伝毒性試験を行った結果、いずれもナタマイシンに起因する遺伝毒性は認められなかった。5 種の独立したアッセイにおいて、処理培地中のナタマイシンの最終濃度は 7.8 ~ 96 µg/mL であった。

C) Leddy IA. Natamycin: Chromosomal aberrations assay with Chinese hamster ovary cells *in vitro*. (1993) IRI Project No. 753500. Inveresk Research International Report No. 9282.

S9mix の存在下及び非存在下、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて *in vitro* でナタマイシンの染色体異常試験を行った。ナタマイシンの濃度は、S9mix 存在下では 50 ~ 200 µg/mL、S9mix 非存在下では 10 ~ 30 µg/mL で、それぞれ 150 及び 200 µg/mL、20 ~ 30 µg/mL では毒性があると考えられた。S9mix の有無に関わらず、ナタマイシンが染色体構造異常を誘発するという証拠は得られなかった。S9mix の有無に関わらず、ナタマイシン処理群では倍数体の発生頻度が増加し、これは S9mix の非存在下で顕著であった。このことは、ナタマイシンが間接的に通常の細胞周期の完成を阻害していることを示している。

4 耐性菌の出現について

現時点において、耐性菌の出現についてはほとんど心配しなくてもよいと考えられるが、今後、耐性菌の出現に関する情報に努めることが必要と考える。

5 その他の追加提出資料等

- (1) 引用文献 40)の抄訳 (英訳及び和訳)(別添 1)
- (2) 一般薬理に関するデータ (参考文献 22 より抜粋)(別添 2)
- (3) Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series No.599 Twentieth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1976) (Annex 4: Notes on the use of therapeutic and antimicrobial substances in food). (別添 3)