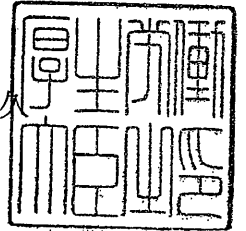


厚生労働省発食安第0311001号
平成 1 7 年 3 月 1 1 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

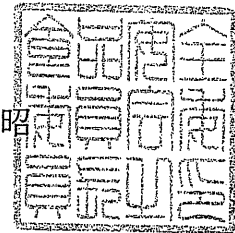
ナタマイシンの食品添加物としての指定の可否について



府食第460号
平成17年5月6日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



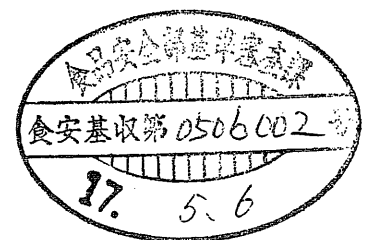
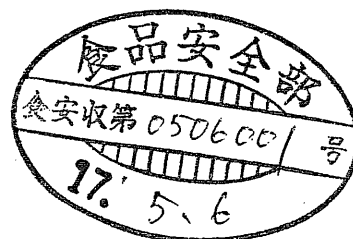
食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年10月20日付け厚生労働省発食安第1020001号をもって、
貴省より当委員会に対し意見を求められたナタマイシンに係る食品健康影響評価
の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、審議結果をまとめたものは、別添のとおりです。

記

ナタマイシンの ADI を 0.3 mg/kg 体重/日と設定する。



ナタマイシンを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果

1 はじめに

ナタマイシンは、ストレプトマイセス・ナタレンシス (*Streptomyces natalensis*) の培養により生成されるポリエンマクロライド系抗生物質であり、かび及び酵母の生育を特異的に阻害する。

現在、ナタマイシンは 50 カ国以上で、食品添加物としてチーズ等への使用が認められている。欧州連合 (EU) では、ハード、セミハード及びセミソフト・チーズ^{注 1}等の表面処理用として使用が認められており、最大量で 1 mg/dm² 表面 (1 dm²=100 cm²) で、かつ 5 mm の深さで存在しないこととされている。米国ではチーズへの使用が認められており、使用量は最終製品で 20 ppm 以下とされている。コーデックスにおけるチーズ一般規格においても、チーズ表面への使用が認められている。

ナタマイシンは医薬品としても用いられ、我が国では、平成 15 年から日本薬局方に収載されている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は 1976 年の第 20 回会合でヒトにおける消化管への影響に基づき、ナタマイシンの ADI を 0 ~ 0.3 mg/kg 体重/日と設定し¹⁾、2001 年の WHO Food Additive Series: 48 において、ADI に変更のないことが確認されている²⁾。

2 背景等

厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、① JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物 46 品目については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。これに該当するナタマイシンについては、指定の要請もあったことから、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである (平成 15 年 10 月 20 日、関係書類を接受)。

注 1 ハード、セミハード及びセミソフトチーズとは、Codex のチーズ一般規格の表示にある特定規定に従う物性を有するもので、細菌熟成のものをいう。一般的な形態は円形又は長方形であり、ワックス若しくはフィルム等により、その製品特性に適した包装がなされている。

3 添加物指定の概要

マイコトキシンを産生する有害な真菌 (*Penicillium* 属、*Aspergillus* 属など) のチーズ表面における生育を防止するため、今般、ナタマイシンについて、ハード、セミハード・チーズに、チーズの表面積 100 平方 cm 当たり 1 mg 以下、かつ当該チーズの深さ 5 mm の部位で存在してはならない旨規定し、JECFA や日本薬局方等の規格を参考に規格を定めた上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

4 物理化学的性質等

名称：ナタマイシン (別名：ピマリシン)

英名：Natamycin、Pimaricin

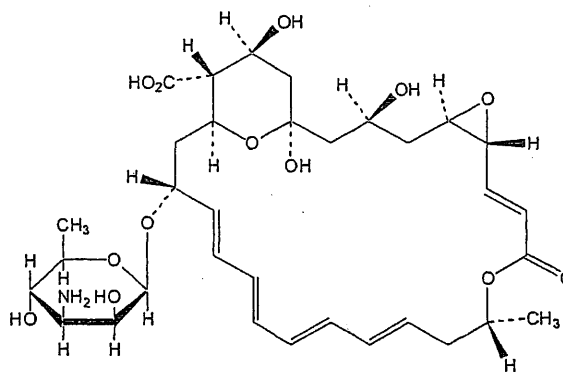
化学名：(1*R**,3*S**,5*R**,7*R**,8*E*,12*R**,14*E*,16*E*,18*E*,20*E*,22*R**,24*S**,25*R**,26*S**)-22-(3-Amino-3,6-dideoxy-β-D-mannopyranosyloxy)-1,3,26-trihydroxy-12-methyl-10-oxo-6,11,28-trioxatricyclo[22.3.1.0^{5,7}]octacos-8,14,16,18,20-pentaene-25-carboxylic acid

化学式：C₃₃H₄₇NO₁₃

分子量：665.7

CAS 番号：7681-93-8

性状：白～乳白色の結晶状粉末で、ほとんど無臭
有機溶媒 (氷酢酸、ジメチルホルムアミドなど) に可溶、メタノールにやや溶解し、脂肪油、鉱油及び水にはほとんど不溶



ナタマイシンは、被覆剤との組み合わせ、あるいは噴霧／浸漬によりチーズ表面に使用される。

5 我が国の医療分野における使用状況

ナタマイシン (ピマリシン) は、我が国において、外用剤 (5%点眼液及び 1%眼軟膏) が医薬品として承認されており、角膜真菌症の治療に用いられる。

その他、ポリエンマクロライド系の類薬としては、ナイスタチン (内服) 及びアムホテリシン B (内服、静注等) が使用されており、それぞれ、消化管カンジダ症、深在性感染症及び消化管におけるカンジダ異常増殖の治療に用いられる。

6 安全性に関する検討

(1) 毒性

①急性毒性

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌへの単回経口投与による LD₅₀ は 450 ~ 4,670 mg/kg 体重であった^{3), 4), 5)}。

②短期毒性

ラットにナタマイシン（50～70 mg/kg 体重/日）を5～10週間反復経口投与したところ、発育抑制はみられず、また血液学的及び病理組織学的な変化は認められなかった。150 mg/kg 体重/日の9週間反復投与では、多少の発育抑制がみられ、500 mg/kg 体重/日の投与では30%のラットが2週間以内に死亡した³⁾。

ラット（雌雄各20匹）にナタマイシン（0、125、500、2,000及び8,000 ppm（約0、10、45、190及び750 mg/kg 体重））を94～96日間混餌投与した結果、2,000及び8,000 ppm 投与群で発育が遅れ、摂餌量が減少したが、血液検査結果及び器官重量は正常範囲にあった⁵⁾。

ビーグル犬にナタマイシン（0、312、625、1,250及び5,000 ppm）を7週間混餌投与したところ、5,000 ppm 投与群で下痢、嘔吐及びほぼ完全な摂餌忌避が観察され、4日後に投与中止された。625及び1,250 ppm 投与群では下痢がみられたが、その頻度と重度は次第に減少した。1,250 ppm 投与群では摂餌忌避が発生した⁵⁾。

ビーグル犬（雌雄各2匹）にナタマイシン（0、375及び750 ppm（約0、12.5及び25 mg/kg 体重））を90日間混餌投与した結果、750 ppm 投与群で下痢によると思われるわずかな体重の減少及び平均摂餌量の減少がみられたが、これらの所見は毒性影響とは考えられなかった⁶⁾。

③長期毒性

ラット（雌雄各35～40匹）にナタマイシン（0、125、250、500、1,000及び8,000 ppm（0、18、38、75、142及び750 mg/kg 体重/日））を2年間（8,000 ppm 投与群については3ヶ月）混餌投与した。8,000 ppm 投与群では、3ヶ月経過後の平均体重及び摂餌量が対照群に比べ減少したが、特に有害反応はみられなかった。1,000 ppm 投与群で総摂餌量の減少と軽度の成長の遅れがあったが、連続した2世代で繁殖あるいは授乳能力に影響はなく、児の離乳時の平均体重は対照群に比べて低かった。500 ppm 以下の投与群では2年以上の反復投与に十分耐えた^{5), 7)}。

ビーグル犬（雌雄各3匹）にナタマイシン（0、125、250及び500 ppm）を2年間混餌投与した結果、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。血液学的検査等に異常はみられず、ナタマイシン投与によると考えられる影響はみられていない⁵⁾。なお、試験中にジステンパーへの感染や妊娠が認められた。

④繁殖毒性

ラットにナタマイシン（0及び1,000 ppm）を混餌投与し、181及び223日後に交配させ、また、別のラットを48、184及び260日間投与後に交配させて得た児

に親と同じ飼料を与え、107 日齢で交配させた。ナタマイシン投与群の児は離乳時に対照群の児よりも平均体重が低かったが、54 交配組の試験結果では、妊娠及び哺育状態、出生率、生存児数は対照群と同じか上回った。本試験における児の異常発生は低かった⁸⁾。

ラットへのナタマイシン (0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日) の 11 週間混餌投与による 3 世代繁殖試験の 100 mg/kg 体重/日投与群で、死産児数の増加、出産児数の減少及び生後 21 日生存児数の低下がみられ、児の体重は F0 及び F1 の 2 産目の児 (F1b、F2b) 並びに F2 の 1 産目、2 産目の児 (F3ab) で減少した。5、15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群では生殖発生に及ぼす影響はみられなかった⁹⁾。

3 世代繁殖試験の F1 の 2 産目の児 (F2b) の 10 匹の雄ラットにナタマイシン無添加飼料を与え、成熟時にナタマイシン (0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日) を強制経口投与により 7 日間与え、2 匹の未処理の雌と交配させた。交配後 13 日で屠殺、検査した結果、着床数、生存及び死亡胚数に差はなく、繁殖能への影響を示す所見は得られなかった⁸⁾。

⑤ 催奇形性

ラット 3 世代試験の F1 の 2 産目の雌 (F2b) 20 匹を成熟後、未処理の雄と交配させた。当該雌に妊娠 6 ~ 16 日の間、強制経口投与により親動物と同用量のナタマイシン (0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日) を与え、妊娠 20 日に屠殺、検査したところ、妊娠数、生存数、死亡胎児数、胎児の内臓及び骨格所見に対照群との差はなかった⁹⁾。

雌ウサギ (各群 10 ~ 12 匹) に妊娠 6 ~ 18 日の間、強制経口投与によりナタマイシン (0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日) を与え、妊娠 29 日に検査した結果、母体、着床及び胎児所見に有害影響は検出されず、胎児の内臓及び骨格所見には対照群との差はなかった¹⁰⁾。

ダッチ・ウサギ (各群 15 匹) に妊娠 6 ~ 18 日間、強制経口投与によりナタマイシン (0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日) を与え、妊娠 29 日に検査した結果、母動物の一般状態、行動及び体重に影響はなく、妊娠所見、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数に統計的な差はみられなかった。15 mg/kg 体重/日投与群の生存胎児の平均体重は対照群より低かった。胎児の内臓所見には投与の影響はみられず、15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の胎児で過剰胸骨分節の発現頻度の上昇がみられたが、奇形の発現頻度の上昇は認められなかった¹¹⁾。

本試験で認められた骨格変異の発現率の上昇は、催奇形性を示す所見ではないが、無毒性量 (NOAEL) は 5 mg/kg 体重/日と考えられる。しかしながら、JECFA における評価²⁾ではウサギの難吸収性物質に対する腸管における特異な感受性及び抗生物質投与の妥当性も踏まえ、本試験結果から ADI を導くことは適切ではないとしている。

⑥発がん性

ラット（雌雄各 35 ～ 40 匹）にナタマイシン（0、125、250、500 及び 1,000 ppm（0、18、38、75 及び 142 mg/kg 体重/日））を 2 年間混餌投与した。2 年後の生存ラットは全投与群で 50%以上であった。1,000 ppm 投与群で、雌雄の平均体重は対照群に比べ約 10%減少し、摂餌量は、雄で最初の 1 年間で対照群より約 1 g/日、雌で 2 年間を通じて平均で約 1 g/日少なかった。ヘモグロビン、ヘマトクリット、総白血球数、白血球百分比及び器官重量に投与による影響はみられなかった。剖検における肉眼的検査及び顕微鏡検査では、腫瘍の発生増加あるいは他の病変発生の増加は認められなかった⁷⁾。

⑦一般薬理

イヌにナタマイシン（0、375 及び 750 ppm（約 0、12.5 及び 25 mg/kg 体重））を 90 日間混餌投与したところ、血液検査、尿検査、心電図、眼科学的検査、剖検及び顕微鏡検査において投与による影響はみられなかった⁶⁾。

⑧遺伝毒性

ナタマイシン及び Delvocid（水にナタマイシンを 50%懸濁した液）について、Rec-Assay あるいは復帰突然変異試験（S9mix の有無、0.2 mol/L までの亜硝酸塩との組み合わせで評価）が行われ、Delvocid に亜硝酸塩約 0.2 mol/L を添加した試験で軽微な陽性反応がみられたが、Delvocid の存在によるものではないとされた他、いずれも陽性反応は観察されていない^{12), 13)}。

ナタマイシン（0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日）を混餌投与したラット 3 世代試験で出生した F1、F2、F3 の雌雄各 5 匹にコルヒチン（1.0 mg/kg）を屠殺 3 ～ 4 時間前に投与し、骨髓細胞を用いて染色体標本を作製したところ、染色体異常の誘発は認められていない⁹⁾。

ナタマイシンの細菌（*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)）を用いた復帰突然変異試験（15 ～ 5,000 mg/plate）¹⁴⁾及びマウスリンパ腫 L5178Y アッセイによる遺伝毒性試験（7.8 ～ 96 mg/mL）¹⁵⁾において、S9mix の有無にかかわらず遺伝毒性は認められなかった。

チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた染色体異常試験（S9mix 存在下：50 ～ 200 mg/mL、S9mix 非存在下：10 ～ 30 mg/mL）において、S9mix の有無にかかわらず構造異常は認められなかった。なお、ナタマイシン処理群では倍数体の発生頻度の増加が認められた¹⁶⁾。

以上のデータを総合的に判断すると、ナタマイシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

⑨ヒトにおける観察

ヒトへのナタマイシン（300 ～ 400 mg）の経口投与により、時折悪心、嘔吐