

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¹⁷⁾。

全身性糸状菌症の患者（10名）へのナタマイシン（25～1,000 mg/日）の13～334日間経口投与による臨床データが報告されている。32歳男性のケースでは、200～1,000 mg/日を投与したところ、血液検査、尿検査等では変化は認められず、800 mg/日以下で認められた副作用は軽度の下痢のみであった。ナタマイシンの600～1,000 mg/日の投与では悪心、嘔吐及び下痢が一様に発生するとされている¹⁸⁾。

⑩アレルギー試験

ナタマイシンの製造に平均5年間従事した作業員73名にアレルギー反応の履歴はなく、皮膚又は皮内投与を実施した71名にアレルギー反応は発生しなかった¹⁹⁾。湿疹患者102名での反復パッチ・テストで感作の可能性は示されなかった²⁰⁾。

⑪分解物の試験

擬似胃液、0.5%クエン酸及び尿中でナタマイシンの分解物(ナタマイシンに関連するテトラエンであり、主としてアグリコン2量体及び/又は脱炭酸化合物)が生成する^{21), 22)}。約50%のナタマイシンが擬似胃液中で1時間で分解した²³⁾。

ア) 急性毒性

ナタマイシン懸濁液（1%又は5%）をクエン酸、光、水酸化ナトリウム、過酸化水素あるいは紫外線で処理したもの（分解率0～100%）のマウス腹腔内投与によるLD₅₀は、分解率0%のものは150～250及び170 mg/kg体重で、その他のもの（分解率5～100%）は200～800 mg/kg体重以上であった²⁴⁾。

ナタマイシンとその分解物（塩酸マイコサミン、アポナタマイシン、ジナタマイシノライドジオール）をマウスに腹腔内投与したところ、分解物のLD₅₀はいずれもナタマイシンよりも大きな値であった²⁵⁾。

イ) 短期毒性

ラット（雌雄各15匹）にナタマイシン（500 ppm）又は酸分解ナタマイシン（5%溶液（約14%の活性が残るまで0.5%クエン酸に懸濁したもの））を98日間混餌投与したところ、死亡はなく、体重増加、血液学的検査、腎及び肝重量及び器官の顕微鏡検査に投与による影響はみられなかった²⁶⁾。

ラットへのナタマイシン（0.5及び5%）懸濁液で処理した（25 mL/1,000 cm² チーズ）チーズ（フレッシュ及びオールド・チーズ）の7週間給餌では、心臓、膵臓、腎臓及び肝臓の重量は投与の影響を受けなかったが、投与群の肺と胸腺は対照群よりも小さく、高用量（360 ppm投与）群で副腎の重量がやや増加した。肉眼的及び顕微鏡的観察からは投与に起因するとみられる差はなかった²⁷⁾。

ウ) 遺伝毒性

アポナタマイシン、ジナタマイシノライドジオール及び塩酸マイコサミンについて Rec-Assay あるいは復帰突然変異試験が行われ、遺伝毒性は認められていない^{12), 13)}。

(2) 体内動態

ラットへの¹⁴C-ナタマイシン (50 mg/kg 体重) 経口投与後の分布を測定した結果、大部分は消化管に存在し、肝・腎・脂肪にかすかな分布が認められた。この結果はナタマイシンの吸収はわずかで、大部分が未吸収のまま糞中に排泄されることを示している。一方、放射活性は胃・小腸・結腸には検出されたが、抗生物質活性は結腸には検出されなかったことから、ナタマイシンは盲腸と結腸の菌叢によって非活性物質に分解されると考えられた²⁾。

正常及び胆管結紮ラットに放射能ラベルしたナタマイシン (10 mg/kg) を経口投与した結果では、ほとんどの放射活性 (93 ~ 103%) は糞中に回収され、尿中排泄は正常動物では $1.98 \pm 0.51\%$ で、胆管結紮ラットでは正常動物より総排泄量当たり約 5% 多く尿中に排泄された。0.1 及び 1 mg/kg 投与の場合も同様の結果であった。これらのことから、吸収は 5 ~ 7% 以下で、約 90% のナタマイシンが吸収されずに糞中に排出されると考えられた。薄層クロマトグラフによる分析では、胃と腸のナタマイシンは、ほとんどが未変化体であったが、盲腸では急速な分解により親水性の高い物質がつくられていた。なお、10 mg/kg の分解物を腹腔内投与した場合、投与放射能の約 60% が尿中から回収された²⁸⁾。

ナタマイシンをチーズのプラスチック被覆剤中に 0.75 ~ 0.88 mg/kg 含むもの、ゼラチン・カプセル中に 1.00 ~ 1.03 mg/kg 含むもの、又は 1% デンプン溶液に 0.95 ~ 1.0 mg/kg 含むもののイヌへの経口投与では、大部分の放射能が 24 時間以内に糞中に排泄され、尿中へは投与量の 4% 以下であった。¹⁴C-ナタマイシン (5 mg) の静脈注射では、ほぼ等量のナタマイシンが糞と尿で測定された。これは吸収されたナタマイシンが胆汁排泄されることを示している²⁾。

ヒトのボランティアにナタマイシンを経口投与後、尿サンプルの汚染によるとされる初期の偶発的な陽性結果を除き、尿中にナタマイシンは検出されなかった²⁹⁾。また、18 名のボランティアに 125 ~ 500 mg のナタマイシンを経口投与したところ、血清中にナタマイシンは検出されなかった³⁰⁾。

(3) 微生物の耐性^{注 2)}

ナタマイシンは、ポリエンマクロライド系抗生物質であり、細胞膜のステロール (特にエルゴステロール) との間の相互作用により、メンブレン-ポリエン複

注 2 一般に、環境条件や化学物質などに対する抵抗性。抗生物質に対する細菌の抵抗力など。

合体を形成し、細胞膜に歪みを生じさせ膜機能を障害することにより、細胞内の原形質成分が漏出し、生育阻害を生じさせる。そのため、細胞膜にステロールを含有している真菌に対しては、抗菌活性を有するが、細胞膜にステロールを含有しない細菌又は放線菌には不活性である³⁰⁾。なお、ある種の皮膚糸状菌は耐性を有するとの報告やナタマイシンを含有する培地から *Aspergillus nidulans* のピマリシン耐性変異株が選択されたとの報告³¹⁾がある。一方、10年以上にわたり食品製造においてナタマイシンの使用による耐性菌問題は存在しないとの報告もある³²⁾。また、臨床上的使用において耐性が発生したという記録はない。

ポリエンマクロライド系のナタマイシン、ナイスタチン及びアムホテリシン B の間の交差耐性³³⁾を示唆する報告もある³³⁾が、一般にナタマイシンは、アムホテリシン B 及びナイスタチンに交差耐性を示さないとされている^{2), 34), 35)}。

耐性に関して、ナタマイシンの使用により真菌の耐性を選択することはまれであり、かつ、耐性が選択されたとしても、細胞膜の脆弱化が生じ、耐性真菌が通常環境において生育することは容易ではないと考えられる。また、現在医療現場で用いられている類薬との交差耐性について、医療上問題となったというような報告は得られていない。

7 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

ナタマイシンは胃腸でほとんど吸収されず、動物試験において認められた唯一の有害な影響は、摂餌量の減少及び体重増加抑制である。イヌはラットよりも感受性が高いと考えられ、イヌにおいてこれらの影響は 10 mg/kg 体重/日の投与量レベルでみられた。ヒトでは穏やかな胃腸症状が約 5 mg/kg 体重/日で認められる。繁殖毒性、催奇形性、発がん性及び遺伝毒性の適切な試験において有害な反応は示されていない。分解物については、食品中で生成する物質が胃の酸性状態で生成される物質と同一であることが示唆されることから、ナタマイシン投与による試験の結果は、分解物の作用も反映している。また、アレルギー反応の報告もない。

以上から、JECFA は 1976 年の第 20 回会合¹⁾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 体重と設定している。また 2001 年の WHO Food Additive Series: 48³⁹⁾において、ADI に変更のないことが確認されている。

耐性については、第 20 回会合報告（付記 4）³⁶⁾において、以下のとおり考察されている。

ナタマイシンは主に外用の抗真菌薬として使われており、まれに消化管カンジ

注 3 ある薬物に対して形成された耐性が、他の薬物にもみられること。

ダ症の治療に経口で用いられるが、細菌に対して抗菌活性を示さず、通常の腸内細菌叢へも影響は示さない。水に不溶であって、消化管から吸収されない。アレルギー反応について報告はない。

医療用の抗生物質を食品へ使用することに関する問題点は、以下のとおり。

- (1) 抗生物質（特にテトラサイクリン又はストレプトマイシン等）が経口摂取された場合、腸内細菌叢に対して、高レベルな耐性菌を出現させ、治療薬としての効果が失効すること。
- (2) 特定グループ（テトラサイクリン系等）のある抗生物質がそのグループの他の抗生物質に対して交差耐性を伴うこと。
- (3) 抗生物質及び耐性を選択しやすい薬物に対する耐性を同時に伝達すること（多剤耐性）。
- (4) 非病原性のものから病原性を有するグラム陰性菌に耐性を伝達し、抗生物質の有効性を減弱させること。

ナタマイシンでは、これらの影響は、わずか、又は全くみられない。ナタマイシンは細菌のコントロールには使われておらず、まれにわずかにかび及び酵母に耐性を生じさせるが、これは選択によるものである。

ポリエン抗真菌薬間の交差耐性は比較的まれであり、特にナタマイシンへの耐性が関連のポリエン系に対する耐性を伴うことはめったにない。ナイスタチン及びアムホテリシンの交差耐性が観察されているが、ナタマイシン耐性株の *in vitro* における選択はそのような交差耐性は伴っていない。

細菌間の耐性の伝達は、異なる細胞膜を持っている酵母及びかびでは起こらない。

通常の医療用抗生物質の食品への使用についての異議は、ナタマイシンにはほとんど適合しないことは明らかである。

(2) EU 食品科学委員会 (SCF) における評価³⁷⁾

SCF は、ヒトや動物用の医薬品に用いられる抗生物質は、一般に食品に使うべきではないと強く主張しており、その理由は JECFA（第 20 回会合報告書）によるものと同様である。SCF は、ウサギを用いた催奇形性試験、ラットを用いた多世代繁殖試験、ナタマイシンの長期試験及び分解物についての 90 日間試験を含めた入手可能な毒性データを検討し、チーズ及びソーセージへのナタマイシンの現在の使用に関しては、適切であり問題はないとしている。ナタマイシンも主要な分解物も消化管から吸収されず、ナタマイシンがヒトの腸内細菌叢に重要な影響を与えるという証拠はなく、ナタマイシンの微生物学的特性に関して、SCF は J.C.Gould 教授にアドバイスを受け、次のような結論を受け入れた。

- (a) 抗菌域が比較的狭い。
- (b) 突然変異による高度耐性株の出現は認められていない。
- (c) ポリエン系を用いて治療を受けた患者において、耐性が生じたというこ

とは示されていない。

(d) ポリエン系抗生物質との交差耐性は非常に限られている。

(e) 真菌の集団中における耐性株の分布は認められていない。

SCF は、ポリエン系に対する実験的な耐性は真菌では容易には生じず、通常的环境下において生じた変異株が生育することは困難であるとしており、以下のよう
に結論している。

- 1 ナタマイシンのヒト用医薬品としての使用は、限られてはいるが重要であるので、一般的に使用される添加物や食料品として受け入れられない。
- 2 好気性条件で熟成されたナチュラルチーズ（セミハード）全体のリンド^{注4}の表面処理としての使用及び市場に出る前に熟成が必要なある種のソーセージのケーシングへの使用は、以下の条件で受け入れられる。
 - (i) 本物質は最終製品にのみ適用される。
 - (ii) 市販時の食品中のナタマイシン残存量は、ケーシングやリンドの表面に対して 1 mg/dm² (1 dm²= 100 cm²) を超えず、5 mm 以上の深さに存在しない。
- 3 これらの食品のケーシングへのナタマイシンの使用は適切な表示によって明確に示されなければならない。
- 4 治療用途の範囲が著しく増大した場合には、この立場の見直しを行うべきである。

(3) 欧州医薬品審査庁 (EMA) における評価³⁸⁾

1998 年における EMA における評価では、イヌ 2 年間反復投与毒性試験の結果に基づき、NOAEL を 250 ppm (6.25 mg/kg 体重/日) とし、安全係数 100 を適用して ADI を 0.06 mg/kg 体重/日と評価している。

動物種	試験 期間	投与 方法	投与量	NOAEL	備考
ヒト (全身性系 状菌症)	13-334 日間	経口	25 ~ 1,000 mg/日	200 mg/日 (体重 60 kg として 3 mg/kg/日)	JECFA (1976) ADI= 0.3 mg/kg/日
イヌ	2 年間	混餌	0、125、250、500 ppm	250 ppm (6.25 mg/kg/日相当)	EMA (1998) ADI= 0.06 mg/kg/日

8 一日摂取量の推計等

平成 13 年度の我が国における 1 人 1 年当たりのチーズの摂取量 1.9 kg (食料需

注 4 チーズの熟成により生じるチーズ外面を覆う低水分の半閉鎖性の層

給表³⁹⁾による) から、チーズに最大 20 mg/kg 使用すると、1 日体重 kg 当たりのナタマイシン摂取量は 0.002 mg となる (体重 : 50 kg)。

9 評価結果

ナタマイシンは消化管からはほとんど吸収されず、動物試験において認められた体重増加抑制を伴う摂餌量の低下は、本物質の難吸収性及び腸管での局所性の刺激に基づく下痢に起因するものと考えられる。また、本物質は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられ、発がん性も認められない。

本物質の分解物について、食品中で生成する分解物は胃の酸性条件下で生成する分解物と同様であると考えられ、分解物を用いた試験から有害影響はないものと考えられる。

ヒトについては、経口投与による臨床データが存在し、600 mg/ヒト/日以上で悪心、嘔吐及び下痢が一様に認められており、ナタマイシンの摂取による主な毒性影響は、動物試験で認められた所見と同様、消化管への影響であると考えられる。

なお、イヌを用いた 90 日間及び 2 年間反復投与試験には、明らかな飼育環境上の問題が認められ、また、ウサギを用いた催奇形性試験において認められた所見は、催奇形性を示す所見ではないことやウサギの腸管への影響の感受性等を考慮すると、これらの試験結果から ADI を設定することは適切ではないと考えられる。

JECFA では、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 体重と設定しており、2001 年には ADI に変更のないことが確認されている。

以上から、ナタマイシンの NOAEL は、ヒトにおける観察結果に基づき、消化管への影響を根拠に 200 mg/ヒト/日 (体重 60 kg として 3 mg/kg 体重/日) と考えられることから、本物質の ADI は、安全係数を 10 として 0.3 mg/kg 体重/日と評価した。

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	ヒトにおける観察
(投与方法)	経口投与
(NOAEL 設定根拠所見)	消化管への影響 (悪心、嘔吐、下痢)
(NOAEL)	200 mg/ヒト/日 (3 mg/kg 体重/日)
(安全係数)	10

ナタマイシンは、ポリエンマクロライド系の抗真菌薬であり、我が国では角膜真菌症の治療を目的に外用で用いられている。ポリエンマクロライド系は、細胞膜のステロール (特にエルゴステロール) との間の相互作用により、細胞膜に歪みを生じさせ膜機能を障害することにより、かび及び酵母といった真菌の生育を特異的に阻害すると考えられ、細胞膜にステロールを含有しない細菌は生育阻害を受けない。耐性菌の選択に関する専門家の意見のポイントは以下のとおりである。