

- ・一般的にどのような抗菌性物質も、自然界で変異によって生じる耐性菌を選択する可能性はある。
- ・しかしながら、ナタマイシンの使用により耐性菌の出現及びその他のポリエン系との交差耐性が、医療上問題になったとの報告はない。
- ・また、本物質は、一般細菌やウイルスに作用点を持たないため、これらの微生物で耐性菌が出現することにより医療上の問題に発展していく可能性は、ほとんどないと考えられる。
- ・仮に添加物としての使用により、耐性菌が選択されたとしても、海外における長期の使用経験の中で、ヒトの健康に重大な影響を及ぼしたとする報告は現時点で得られていない。

以上、現時点における微生物学的な評価や海外における使用経験等の知見から判断して、ナタマイシンの医薬品（抗真菌薬）としての使用範囲は限られているが、その重要性を考慮し、無制限に広く食品に使用される添加物としては受け入れられないが、抗真菌作用を目的として特定食品の最終製品の表面処理にのみ限定し、適切に使用される場合にあつては、耐性菌出現による医療上の問題を生じる可能性は極めて少ないと考えられる。

なお、新たな知見が得られた場合には、必要に応じて再評価を検討する必要があると考える。

#### 【引用文献】

- 1) Joint FAO/WHO Expert Comittie on Food Additives. Toxicological Evaluation of certain food additives (1976).
- 2) NATAMYCIN (WHO Food Additives Series 48/2001 資料).
- 3) Struyk AP, Hoette I, Drost G, Waisvisz JM, van Eek T, Hoogerheide JC. Pimaricin, a new antifungal antibiotics. In: Antibiotics Ann: 878-885 (1957-1958). Medical Encyclopedia, Inc., New York.
- 4) Anonymous. Data on cheese. Summary of the results of acute and chronic toxicity tests. Unpublished report from Royal Netherlands Fermentation Ind. Delft, The Netherlands, submitted to the WHO (1965).
- 5) Levinskas GJ, Ribelin WE, Shaffer CB. Acute and chronic toxicity of pimaricin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1966) 8: 97-109.
- 6) Eeken CJ, Aboulwafa MJE, Birtwhistle RDR, Hall DWR. Three months study in dogs of the toxicity of natamycin by addition to the food. Gb documentation archive no 12.401 (1984).
- 7) Levinskas GJ, Bushey C, Kinde ML, Stackhouse DW, Vindone LBl. Two-year feeding to rats. Unpublished report from the Central Medical Dept., American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1963).

- 8) Levinskas GJ. Successive Generation Studies. Unpublished report from the Central Medical Dept., American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1963).
- 9) Cox GE, Bailey DE, Morgareidge K. Unpublished report (No.1-1052) from Food and Drug Research Laboratories Inc., submitted to the WHO (1973).
- 10) Bailey DE, Morgareidge K. Teratogenicity test with pimaricin. Unpublished report (No.1-1052) from Food and Drug Research Laboratories Inc., submitted to the WHO (1974).
- 11) Knickerbocker M. Tetralogic evaluation of pimaricin in dutch belted rabbits. Food and Drug Research Laboratories Study nr 5906 (Gb documentation archive nr 11.095) (1979).
- 12) Khoudokormoff B. Potential carcinogenicity of some food preservatives in the presence of traces of nitrite. *Mutat. Res.* (1978) 53: 208-209.
- 13) Khoudokormoff B. Short-term microbial tests on mutagenicity of natamycin and its products of degradation. (Gb Documentation archive nr 10.545) (1983).
- 14) 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.
- 15) Riach CG, Willington SE. Natamycin: Mouse Lymphoma mutation assay. (1993) IRI Project No. 753495. Inveresk Research International Report No. 9284.
- 16) Leddy IA. Natamycin: Chromosomal aberrations assay with Chinese hamster ovary cells in vitro. (1993) IRI Project No. 753500. Inveresk Research International Report No. 9282.
- 17) WHO Technical Report Series No. 430, 1969, the 12th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.
- 18) Newcomer VD, Sternberg TH, Wright ET, Reisner RM, McNall EG, Sorensen LJ. The treatment of systematic decrease with orally administered pimaricin: Preliminary report. *Ann. NY. Acad Sci.* (1960) 89: 240-246.
- 19) Malten KE. Report of an investigation concerning possible allergic side effects of pimaricin in humans. Unpublished report from the Instituut voor Geneeskunde en Maatschappij, Nijmegen, submitted to the WHO by Gist-Brocades NV, Delft, The Netherlands (1967).
- 20) Malten KE. Report on investigation into possible sensitizing side effects of pimaricin in human beings. Unpublished report from the Instituut voor Geneeskunde en Maatschappij, Nijmegen, submitted to the WHO by Gist-Brocades NV, Delft, The Netherlands (1968).
- 21) Brick H. Natamycin (pimaricin). New high-molecular decomposition products with intact lactone-ring. Unpublished report submitted to the WHO by Gist-Brocades NV, Delft, The Netherlands (1975).

- 22) Brick H. Natamycin (review article); Analytical profiles of drug substances (1981) 10: 513-561.
- 23) Morgenstern AP, Muskens GJAM. Further data on the toxicity of the decomposition products of pimarinin. Unpublished report submitted to the WHO by Gist-Brocades NV, Delft, The Netherlands (1975).
- 24) Ottens H. Unpublished report submitted to the WHO by Royal Netherlands Fermentation Industries, Delft, The Netherlands (1965).
- 25) van Eeken CJ, Wubs W. (1-11-76) Acute intraperitoneal toxicity of natamycin and its decomposition compounds in Mice. Project7904 (Gb documentation archive no 15.465) (1976).
- 26) Hutchison EB *et al.* Acid-degrade pimarinin: ninety-day repeated feeding to rats. Unpublished report by American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1966).
- 27) Wieriks J. Pimarinin on cheese: a toxicity test of 7 weeks in rats. Unpublished report from KNGFS-Research of the by Royal Netherlands Fermentation Industries submitted to the WHO (1966).
- 28) Meier AM, Hespe W. Het metabolisme van pimarinine in rat. II: Onderzoek naar de resorptie, ontleding in maagdarmkanaal en eliminate met behulp van pimarinine-<sup>14</sup>C (Gb documentation archive no 20.504) (1979).
- 29) van Wijk L. De excretie met de urine van oraal ingenomen pimarinine. (Gb documentation archive no 7409) (1967).
- 30) Raab WP. Natamycin (pimarinin). Its properties and possibilities in medicine. Georg Thieme Publishers, Stuttgart (1972).
- 31) Ziogas BN, Sisler HD, Kusby WR. Sterol content and other characteristics of pimarinin-resistant mutants of *Aspergillus nidulans*. Pesticide Biochem. Physiol. (1983) 20: 320-329.
- 32) Khoudokormoff B, Petru M. On the possible development of antibiotic resistance amongst by American Cyanamid Co., submitted to the WHO (1974).
- 33) Athar MA, Winner HI. The development of resistance by *Candida* species to polyene antibiotics *in vitro*. *J. Med. Microbiol.* (1971) 4: 505-517.
- 34) Sorensen LJ, McNall EG, Sternberg TH. The development of strains of *Candida albicans* and *Coccidioides immitis* which are resistant to amphotericin B. In:Antibiotics Ann:920-923. Medical Encyclopedia, New York, NY (1959).
- 35) Hejzlar M, Vymola F. Comparative study of pimarinin and fungicidin activity *in vitro*. *J. Hyg. Epidem. (Praha)* (1970) 14: 211.
- 36) 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).
- 37) Report of the Scientific Committee for Food of Natamycin (Opinion expressed 31

October 1979).

- 38) NATAMYCIN SUMMARY REPORT (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Veterinary Medicines Evaluation Unit EMEA/MRL/342/98-FINAL) February 1998.
- 39) 食料需給表 平成 13 年度、農林水産省総合食料局 (平成 15 年 3 月)

ナタマイシン安全性試験結果

毒 類	投与期間	供試動物	動物数 /群	投与量又は 餌中濃度	結果 (NOAEL 又は LOAEL)	文献 No.
急性 毒性	単回	マウス			LD <sub>50</sub> : 1,500 mg/kg 体重	4
	単回	ラット			LD <sub>50</sub> : 1,500 mg/kg 体重	
	単回	ラット			LD <sub>50</sub> : 雄 2,730 mg/kg 体重、雌 4,670 mg/kg 体重	5
	単回	モルモット			LD <sub>50</sub> : 450 mg/kg 体重	3
	単回	雄ウサギ			LD <sub>50</sub> : 1,420 mg/kg 体重	5
	単回	イヌ			LD <sub>50</sub> : 1,000 mg/kg 体重	4
短期 毒性	5-10 週間	ラット		50~70 mg/kg 体重/ 日	発育、血液学的又は病理組織組織学的に影響なし。 (NOAEL : 70 mg/kg 体重/日)	3
	9 週間	ラット		150 mg/kg 体重/日	多少の発育抑制がみられた。 (LOAEL : 150 mg/kg 体重/日)	
	2 週間	ラット		500 mg/kg 体重/日	30%のラットが死亡した。 (LOAEL : 500 mg/kg 体重/日)	
	94-96 日間	ラット	雌雄各 20	0、125、500、2,000、 8,000 ppm (約 0、10、45、190、 750 mg/kg 体重/日)	2,000、8,000 ppm 投与群で発育の遅れ、摂餌量の減少。血液検査、器官重量は正常範囲内。 (NOAEL : 45 mg/kg 体重/日)	5
	7 週間	イヌ		0、312、625、1,250、 5,000 ppm (体重の記載なし)	5,000 ppm 投与群で下痢、嘔吐、摂餌忌避のため4日で中止。1,250 ppm 投与群で摂餌忌避。625、1,250 ppm 群で下痢がみられた。	6
90 日間	イヌ	雌雄各 2	0、375、750 ppm (約 0、12.5、25 mg/kg 体重/日)	750 ppm 投与群で下痢によると思われるわずかな体重、平均摂餌量の減少がみられた。 (NOAEL : 25 mg/kg 体重/日)		
長期 毒性	2 年間 (8,000 ppm 群は3ヶ月)	ラット	雌雄各 35~40	0、125、250、500、 1,000、8,000 ppm (0、18、38、75、 142、750 mg/kg 体重 /日)	8,000 ppm 投与群で3ヵ月後の体重及び摂餌量が減少したが、特に有害反応はなかった。1,000 ppm 投与群で総摂餌量の減少と軽度の緩やかな成長の遅れがあった。500 ppm 以下の投与量では、ラットは2年以上の反復投与に耐えた。 (NOAEL : 75 mg/kg 体重/日)	5 7
	2 年間	イヌ	雌雄各 3	0、125、250、500 ppm (体重の記載なし)	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ていない。	5
繁殖 毒性	多世代	ラット	F0 : 雌 10、雄 5、	0、1,000 ppm	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。	8
	11 週間	ラット	雄 10、 雌 20	0、5、15、50、100 mg/kg 体重/日	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、F1 の 2 産目の児 (F1b、F2b) 並びに F2 の 1、2 産目の児 (F3ab) で減少した。(NOAEL : 50 mg/kg 体重/日)	9
	7 日間	ラット	雄の世代試験の F2) 10、雌 1 処理 2	0、5、15、50、100 mg/kg 体重/日	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。 (NOAEL : 100 mg/kg 体重/日)	8

試験	投与期間	供試動物	動物数/群	投与量又は餌中濃度	結果 (NOAEL 又は LOAEL)	文献 No.
催奇形性	妊娠6～15日	ラット	雌6世代試験のF2) 20	0、5、15、50、100 mg/kg 体重/日	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。 (NOAEL : 100 mg/kg 体重/日)	9
	妊娠6～18日	ウサギ	雌各 10～12	0、5、15、50 mg/kg 体重/日	母体、着床及び胎児所見有害影響は検出されず、胎児の内臓及び骨格所見に対照群と差はなかった。 (NOAEL : 50 mg/kg 体重/日)	10
	妊娠6～18日	ウサギ	雌各 15	0、5、15、50 mg/kg 体重/日	15、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。 (NOAEL : 5 mg/kg 体重/日)	11
発がん性	2年間	ラット	雌雄各 35～40	0、125、250、500、1,000 ppm (0、18、38、75、142 mg/kg 体重/日)	1,000 ppm 投与群の雌雄で平均体重が対照群に比べて約 10%減少した。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。 (NOAEL : 75 mg/kg 体重/日)	7
一般薬理	90日間	イヌ	雌雄各2	0、375、750 ppm (約 0、12.5、25 mg/kg 体重/日)	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
ヒトにおける観察			不明	300～400 mg/ヒト/日	時折悪心、嘔吐及び下痢が発生。末梢血液の変化は観察されなかった。	17
			2,500 以上	不明	刺激感受性又は有害反応なし。	
			不明	400 mg/ヒト/日～	600 mg/日以上で一時的な悪心又は鼓腸。	
	13～180日間	(全身性糸状菌症患者)	10	50～1,000 mg/ヒト/日	600～1,000 mg/ヒト/日の投与で悪心、嘔吐、下痢が一樣に発生。	18
遺伝毒性	Rec-Assay (Kada) インキュベーション 24時間 (37°C)	<i>Bacillus subtilis</i> , H17 由来 M45 変異株		1% 0.5 µL/paper disk	ナタマイシン分解物 (0.5%) も含め、陰性であった。	12
	Rec-Assay (Kada) インキュベーション 24時間 (37°C)	<i>Bacillus subtilis</i> , H17 由来 M45 変異株		0.1～1.0% 50 µL/paper disk	ナタマイシン分解物 (0.5%) も含め、paper disks によるスポットテストで陰性であった。	13
	Ames インキュベーション 1又は2日間 (37°C)	TA98, TA100, TA1535, TA1538 WP2np WP1uvrA		0.04～1.0% (50%懸濁液)	S9mix 有無にかかわらず変異原性は示さなかった。	13
		ラット	雌雄各 5 (3世代試験の子)	3世代試験の投与量 : 0、5、15、50、100 mg/kg 体重/日	屠殺 3～4 時間前にコルヒチン 1.0 mg/kg を投与。染色体異常の誘発は認められなかった。	9

試験種	投与期間	供試動物	動物数 /群	投与量又は 餌中濃度	結果 (NOAEL 又は LOAEL)	文献 No.
	Ames	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	/	15~5,000 µg/plate	S9mixの有無にかかわらず、変異原性は認められなかった。	14
		マウスリンパ腫 LS178Y	/	7.8~96 µg/mL	S9mixの有無にかかわらず、遺伝毒性は認められなかった。	15
	染色体異常試験	CHO細胞	/	S9mix 存在下： 50~200 µg/mL、 S9mix 非存在下： 10~30 µg/mL	S9mixの有無にかかわらず、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。ナタマイシン処理群では倍数体の発生頻度が増加した。	16