

（案）

動物用医薬品及び飼料添加物評価書

センデュラマイシン

2017年5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	4
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (鶏)	7
(2) 代謝試験 (鶏、ラット、イヌ)	10
2. 残留試験	11
(1) 残留試験 (鶏) ①	11
(2) 残留試験 (鶏) ②	13
(3) 残留試験 (鶏) ③	14
3. 遺伝毒性試験	15
4. 急性毒性試験	16
5. 亜急性毒性試験	17
(1) 92日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	17
(2) 5週間亜急性毒性試験 (ラット)	17
(3) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット) ① <参考資料>	18
(4) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット) ②	18
(5) 1か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	19
(6) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	19
6. 慢性毒性及び発がん性試験	20
(1) 21か月間慢性毒性試験 (マウス) <参考資料>	20
(2) 2年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) ①	20
(3) 2年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) ② <参考資料>	20
(4) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	21
7. 生殖発生毒性試験	22

1	(1) 1世代生殖毒性試験(ラット) <参考資料>.....	22
2	(2) 3世代生殖毒性試験(ラット)	22
3	(3) 発生毒性試験(ラット) ①.....	23
4	(4) 発生毒性試験(ラット) ②.....	23
5	(5) 発生毒性試験(ウサギ) ①.....	24
6	(6) 発生毒性試験(ウサギ) ②.....	24
7	8. その他の毒性試験.....	25
8	(1) 循環器系毒性試験(イヌ)	25
9	9. 一般薬理試験.....	26
10	10. 微生物学的影響に関する試験.....	27
11	(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)	27
12		
13	III. 国際機関等における評価.....	28
14	1. EUにおける評価.....	28
15	2. FDAにおける評価.....	28
16	3. 豪州における評価.....	28
17		
18	IV. 食品健康影響評価	29
19	1. 毒性学的 ADI について	29
20	2. 微生物学的 ADI について	29
21	3. ADI の設定について.....	30
22		
23	・ 表 24 SCAN、FDA、NRA 及び食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会における各	
24	種試験の無毒性量等の比較.....	31
25	・ 別紙 1：代謝物/分解物等略称.....	35
26	・ 別紙 2：検査値等略称.....	37
27	・ 参照.....	38
28		
29		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示

2012年 7月 18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0718第16号）、関係資料の接受

2012年 7月 23日 第440回食品安全委員会（要請事項説明）

2016年 8月 5日 第114回肥料・飼料等専門調査会

2017年 5月 17日 第122回肥料・飼料等専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長*)

佐藤 洋 (委員長代理*)

山添 康 (委員長代理*)

三森 国敏 (委員長代理*)

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋 (委員長)

山添 康 (委員長代理)

熊谷 進

吉田 緑

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

(2017年1月6日から)

佐藤 洋 (委員長)

山添 康 (委員長代理)

吉田 緑

山本 茂貴

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

* : 2012年7月2日から

5

6 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2016年9月30日まで)

今井 俊夫 (座長)

山中 典子 (座長代理)

荒川 宜親 菅井 基行

石原 加奈子 高橋 和彦

今田 千秋 戸塚 恭一

植田 富貴子 中山 裕之

桑形 麻樹子 宮島 敦子

小林 健一 宮本 亨

佐々木 一昭 山田 雅巳

下位 香代子 吉田 敏則

(2016年10月1日から)

今井 俊夫 (座長)

山中 典子 (座長代理)

荒川 宜親 菅井 基行

今田 千秋 高橋 和彦

植田 富貴子 戸塚 恭一

川本 恵子 中山 裕之

桑形 麻樹子 宮島 敦子

小林 健一 宮本 亨

佐々木 一昭 山田 雅巳

下位 香代子 吉田 敏則

7

8 <第114回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

9 唐木 英明

10

11 <第122回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

12 唐木 英明

13

14

要 約

1
2
3 抗生物質、抗コクシジウム剤である「センデュラマイシン」について、「センデュラマイ
4 シンナトリウム (CAS No. 119068-77-8)」の試験資料 (飼料添加物の指定時の試験成績、
5 FDA、EFSA 及び NRA の評価書等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

6
7 [以降は審議後に記載。]
8
9

1 I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

2 1. 用途

3 抗生物質、抗コクシジウム剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：センデュラマイシンナトリウム

7 英名：Semduramicin sodium

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：sodium;2-[(2R,3S,4S,5R,6S)-2,4-dihydroxy-6-[(1S)-1-[(2S,5R,7S,8R,9S)-7-
12 hydroxy-2-[(2R,5S)-5-[(2R,3S,5R)-5-[(2S,3S,5R,6S)-6-hydroxy-3,5,6-
13 trimethyloxan-2-yl]-3-[(2S,5S,6R)-5-methoxy-6-methyloxan-2-yl]oxyoxolan-2-yl]-
14 5-methyloxolan-2-yl]-2,8-dimethyl-1,10-dioxaspiro[4.5]decan-9-yl]ethyl]-5-
15 methoxy-3-methyloxan-2-yl]acetate

16

17 CAS No. 119068-77-8

18

19 4. 分子式

20 $C_{45}H_{75}NaO_{16}$ (参照 1) [Merck Index]

21

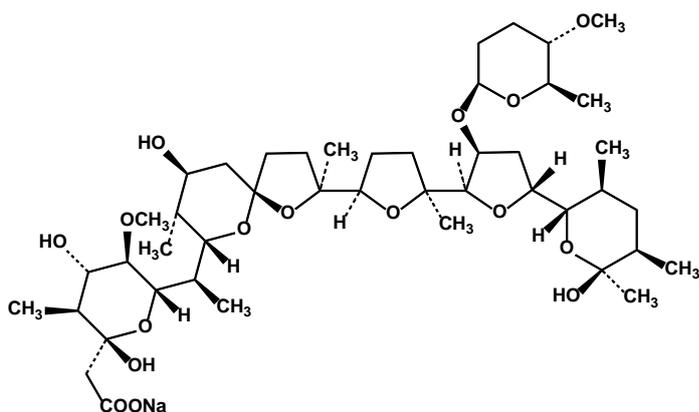
22 5. 分子量

23 895.07 (参照 1) [Merck Index]

24

25 6. 構造式

26



27

28 (参照 1、2) [Merck Index] [抄録 p1]

29

30 7. 使用目的及び使用状況

31 センデュラマイシンナトリウムは、ファイザー製薬株式会社により土壌細菌
32 *Actinomadura roseorufa* ATCC39697 の産生物質から発見されたポリエーテル系イオ

1 ノフォア抗生物質を基に、さらに研究を進めた結果、発見に至った。(参照 2) [抄録 p1]
2 日本では、センデュラマイシンナトリウムが 1994 年に飼料添加物として指定されて
3 おり、鶏の飼料に添加 (25 mg(力価)/kg 飼料) される。(参照 3、4) [農水省令] [食安委]
4 動物用医薬品又はヒト用医薬品としては承認されていない。
5 海外では、米国及び EU 諸国をはじめとして広く、鶏のコクシジウム症予防のため
6 に、飼料添加物又は動物用医薬品として使用されている。(参照 5、6、7、8) [NADA 140-
7 940] [NADA 141-281] [EFSA J 2008] [NRA p.1]
8 センデュラマイシンは、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されてい
9 る¹。(参照 9) [厚労省告示]
10

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 9)

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、飼料添加物指定のための審査用資料並びに FDA、EC 及び NRA 評価
3 書等を基に、センデュラマイシンナトリウムの毒性に関する主な知見を整理した。

4 検査値等略称を別紙に示した。

5

6 1. 薬物動態試験

7 (1) 薬物動態試験 (鶏)

8 ① 吸収、分布及び排泄

9 鶏 (肉用種、37 日齢、雌雄各 3 羽/時点) に ¹⁴C 標識センデュラマイシンナトリウ
10 ムを 7 日間混餌投与 (ナトリウム塩として 25 ppm) し、最終投与 6、12、24 及び 48
11 及び 120 時間後に、血漿、胆汁、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び脂肪付皮膚を採材し、
12 放射活性濃度を測定した。また、投与開始 4~7 日間の排泄物を 24 時間ごとに採取し、
13 総放射活性濃度を測定した。

14 血漿及び胆汁中濃度を表 1、組織中濃度を表 2 に示した。また、肝臓における総放
15 射活性濃度に対する未変化体濃度の割合を表 3 に示した。排泄物中濃度及び排泄率を
16 表 4 に、排泄物中の代謝物の割合を表 5 に示した。

17 血漿中濃度は、最終投与 6 時間後において 0.025 µg eq/mL であり、24 時間後では
18 全例において検出限界 (0.009 µg eq/mL) 未満であった。

19 胆汁中濃度は、最終投与 6 時間後の濃度範囲は 9~50 µg eq/mL (平均 22.60µg eq/mL)
20 であり、最終投与 120 時間後には 0.08 µg eq/mL となった。

21 排泄物については、投与開始 4~7 日における平均総放射活性濃度は 19.4~26.6 µg
22 eq/g であり、ほぼ 1 日に摂取する放射活性量に相当し、性差は認められなかった。投
23 与開始 4~7 日目における 1 日当たりの投与量に対する排泄率は平均 81.8 %であっ
24 た。

25 排泄物中の代謝物は、未変化体が雌雄それぞれ 7.8 及び 3.7% であり、代謝物 M1 が
26 雌雄ともに最も多く、各々 11.5 及び 10.7% 認められた。(参照 2、10、11、12、13)

27 [抄録 p39~40] [ACS Symposium Series] [代謝試験] [排泄試験] [排泄に関する概要]

28

29 表 1 鶏における ¹⁴C 標識センデュラマイシンナトリウムを 7 日間混餌投与後の血漿及び
30 胆汁中濃度 (µg eq/mL)

試料	最終投与後時間 (h)				
	6 ^a	12	24	48	120
血漿	0.025	0.010	ND	ND	ND
胆汁	22.60	6.00	5.27	0.75	0.08

31 n=6 ND: 検出限界 (0.009 µg eq/mL) 未満

32 a: 最終投与 6 時間後の数値は、1 例の試料が採取できなかったため、5 例の平均

33

34

35

36

37

38

1 表2 鶏における¹⁴C 標識センデュラマイシンナトリウムを7日間混餌投与後の組織中濃
2 度 (μg eq/g)

組織	最終投与後時間 (h)				
	6	12	24	48	120
肝臓	0.273 ± 0.079	0.112 ± 0.023	0.058 ± 0.005	0.031 ± 0.005	0.018 ± 0.003
腎臓	0.051 ± 0.012	0.027 ± 0.018	0.012 ± 0.001	0.006 ± 0.001	0.004 ± 0.001
筋肉	0.015 ± 0.006	0.007 ± 0.003	0.003 ± 0.001	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.000
脂肪	0.074 ± 0.018	0.027 ± 0.008	0.015 ± 0.003	0.011 ± 0.002	0.010 ± 0.002
脂肪付き皮膚	0.057 ± 0.015	0.022 ± 0.006	0.015 ± 0.003	0.011 ± 0.001	0.009 ± 0.002

3 n=6 平均 ± 標準偏差

4
5 表3 鶏における¹⁴C 標識センデュラマイシンナトリウムを7日間混餌投与後の肝臓にお
6 ける総放射活性濃度に対する未変化体濃度の割合

	最終投与後時間 (h)		
	6	12	24
総放射活性濃度 (μg eq/g)	0.273	0.112	0.058
未変化体濃度 (μg eq/g)	0.132	0.035	<0.012
総放射活性濃度に対する未変化体濃度の割合	0.48	0.31	<0.21

7 n=6

8
9 表4 鶏における¹⁴C 標識センデュラマイシンナトリウムを7日間混餌投与時の排泄物中
10 濃度 (μg eq/g) 及び排泄率^a (%)

		採取日 (投与開始後)				
		4日	5日	6日	7日	平均
総放射活性 濃度 (μg eq/g)	雄	29.8	22.2	29.8	18.7	25.1
	雌	19.1	16.6	23.3	27.0	21.5
	平均	24.5	19.4	26.6	22.9	23.4
排泄率(%)	平均(雌雄)	86.0	67.3	93.4	80.3	81.8

11 n=6

12 a : 1日当たりの¹⁴C 標識センデュラマイシンナトリウム摂取量に対する割合

13

14 表5 鶏における¹⁴C 標識センデュラマイシンナトリウムを7
15 日間混餌投与時の排泄物中の代謝物の割合 (%)

	割合 (%、対投与量)	
	雌	雄
未変化体	7.8	3.7
代謝物 M1	11.5	10.7
代謝物 M2	5.9	7.8
代謝物 M3	4.0	4.8

16

1 また、鶏（肉用種、初生雛、雌雄各 3 羽/時点）に 44 日間センデュラマイシンナト
2 リウムを混餌投与（センデュラマイシンとして 25 ppm）し、最終投与 6、12、18、
3 24、36 及び 48 時間後の肝臓中センデュラマイシン濃度を HPLC により測定した。

4 結果を表 6 に示した。

5 最終投与 6 時間後における平均肝臓中濃度は 0.166 µg/g であり、24 時間後には
6 0.017 µg/g 未満となった。（参照 2、10、14）[\[抄録 p41\]](#) [\[ACS Symposium Series](#)
7 [\[EC2002 p15\]](#)

8
9 表 6 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 44 日間混餌投与後の肝臓中未変化体
10 濃度 (µg/g)

濃度	最終投与後時間 (hr)			
	6	12	18	24
	0.166 ± 0.104	0.044 ± 0.020	0.036 ± 0.045	<0.017

11 n=6 平均 ± 標準偏差

12 ② 吸収及び分布

13 鶏（肉用種、初生雛、雌 135 羽）にセンデュラマイシンナトリウムを 4 週間混餌投
14 与（センデュラマイシンとして 50 ppm）し、経時的に血漿、胆汁及び組織（皮膚、筋
15 肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、心臓、肺、筋胃及び脾臓）を採取し、バイオオートグ
16 ラフィーで測定した（検出限界 0.025 µg(力価)/mL 又は µg(力価)/g）。

17 投与開始 3 日後の採材では 12 羽で 1 試料とし、合計 3 試料作製した。1 週後及び
18 2 週後では、それぞれ 8 羽及び 4 羽で 1 試料とし、合計 3 試料作製した。最終投与 0
19 ~2 日後では、3 羽で 1 試料とし、合計 3 試料作製した。投与開始 2 週後の脾臓及び
20 胆汁については、12 羽で 1 試料とした。

21 また、投与開始 3 日及び 1 週後並びに最終投与 1 時間後では、血漿、肝臓及び筋肉
22 のみを採材した。

23 血漿、胆汁及び組織中濃度を表 7 に示した。

24 投与期間中に採取した試料の全てにおいて、センデュラマイシンの分布が認められ
25 た。

26 血漿中濃度は投与開始 3 日後で 0.270 µg/mL であり、投与期間中 0.153~0.270
27 µg/mL で推移し、 $T_{1/2}$ は 2.8 時間であり、最終投与 1 日後には検出限界未満となった。

28 投与開始 2 週後の組織中濃度は、肝臓が最も高く、脂肪、腎臓及び心臓の順であり、
29 いずれも血漿中濃度よりも高かった。肝臓及び筋肉においては、投与開始 3 日、1、2
30 及び 4 週後の濃度が同程度であったことから、投与開始 3 日後には定常状態であると
31 考えられた。

32 また、組織中濃度は最終投与後急速に減衰し、最終投与 6 時間後には筋肉、筋胃及
33 び胆汁中濃度は検出限界未満となった。最終投与 1 日後には、肝臓及び皮膚を除いた
34 組織の全例が検出限界未満となった。

35 肝臓における $T_{1/2}$ は、最終投与後 1~9 時間では 3 時間、最終投与後 9~24 時間で
36 は 11 時間であった。

また、血漿、胆汁及び各組織のバイオオートグラムには抗菌活性を示す代謝物のスポットは検出されなかった。(参照 2、15) [抄録 p38, 40, 41] [分布試験]

表 7 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 4 週間投与時の血漿及び組織中濃度 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)^a

試料	投与開始後時間				最終投与後時間					
	3 日	1 週	2 週	4 週	1 時間	3 時間	6 時間	9 時間	1 日	2 日
血漿	0.270	0.159	0.153	0.169	0.210	0.156	0.043 ND 0.053	0.027 ND (2)	ND (3)	ND (3)
皮膚	— ^b	—	0.203	0.235	—	0.098	0.081	0.090	0.072 0.039 ND	0.039 0.038 ND
筋肉	0.117	0.097	0.035	0.063	0.046	0.028 ND 0.027	ND (3)	ND (3)	ND (3)	ND (3)
脂肪	—	—	0.580	0.507	—	0.236	0.128	0.079	ND (3)	ND (3)
肝臓	0.795	0.977	0.981	0.784	1.024	0.567	0.281	0.101	0.039	ND (3)
腎臓	—	—	0.332	0.278	—	0.190	0.072	ND (2) 0.043	ND (3)	ND (3)
小腸	—	—	0.234	0.201	—	0.160	0.049	ND (2) 0.037	ND (3)	ND (3)
心臓	—	—	0.283	0.414	—	0.242	0.076	0.042	ND (3)	ND (3)
肺	—	—	0.225	0.174	—	0.149	0.043	0.025 0.039 ND	ND (3)	ND (3)
筋胃	—	—	0.170	0.177	—	0.119	ND (3)	ND (3)	ND (3)	ND (3)
脾臓	—	—	0.201 ^c	0.169	—	0.142	0.053	0.036 ND(2)	ND (3)	ND (3)
胆汁	—	—	0.541 ^c	0.139 ^c	—	0.093 ^c	ND ^c	ND ^c	ND ^c	ND ^c

n=3 平均値 ND : 検出限界 (0.025 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$) 未満

a : 表には平均値を示したが、検出限界未満の試料を含む場合は 3 試料の各数値を示した。なお、括弧内の数値は試料数。

b : 試料を採取しなかった。

c : n=1。採取量が少ないため、12 羽分を 1 試料として分析した。

(2) 代謝試験 (鶏、ラット、イヌ)

鶏 (肉用種、37 日齢、雌雄各 3 羽/時点) に ¹⁴C 標識センデュラマイシンナトリウムを 7 日間混餌投与 (ナトリウム塩として 25 ppm) し、最終投与日の排泄物、最終

1 投与 12 時間後の胆汁及び最終投与 6 時間後の肝臓について、ラジオ HPLC によって
2 代謝物を検討した。

3 また、ラット (Long-Evans 系、投与群：雌雄各 6 匹、対照群：雌雄各 3 匹) 及び
4 イヌ (ビーグル種、雌雄各 1 匹) に ¹⁴C 標識センデュラマイシンナトリウムを 5 日間
5 経口投与 (1.0 mg/kg 体重/日) した。ラットにおいては、最終投与 2 又は 6 時間後に
6 雌雄各 3 匹/時点から肝臓を採取した。イヌにおいては、最終投与 6 時間後に肝臓を採
7 取した。肝臓中の代謝物について、ラジオ HPLC で検討した。

8 結果を表 8 に示した。

9 鶏の排泄物において、未変化体は投与量の 3.7~7.8% であった。代謝物は主として、
10 A 環の O-脱メチル体 (代謝物 M1)、G 環の O-脱メチル体 (代謝物 M2) 及び F 環の
11 開環体 (代謝物 M3) であり、代謝物 M1 が総残留放射活性の 10% 以上を占めた。
12 胆汁中には、未変化体及び上記 3 種の代謝物が検出され、代謝物 M1 が最も多く検出
13 された。肝臓では未変化体が総放射活性の約 43%、他の代謝物は各々 10% (0.1 ppm)
14 以下であった。

15 ラットの肝臓における未変化体の割合は、雄では 36.0%、雌では 79.3% であり、
16 肝臓における代謝活性に性差が認められた。

17 イヌでは、肝臓の代謝活性に性差は認められず、主に未変化体と代謝物 M1 が検出
18 された。雌雄ともに、代謝物 M1 が最も多く検出された。(参照 2、11) [抄録 p41-42]
19 [代謝試験]

20
21 表 8 鶏、ラット及びイヌに ¹⁴C 標識センデュラマイシンナトリウムを経口投与後の肝
22 臓における代謝物の割合 (%)

未変化体又は 代謝物	総残留放射活性に対する割合					
	鶏 ^a		イヌ ^b		ラット ^b	
	雌雄	雄	雌	雄	雌	
未変化体	43.3	32.9	21.5	36.0	79.3	
代謝物 M1	8.9	53.6	67.0	15.0	0.9	
代謝物 M2	1.9	5.0	1.8	3.4	1.6	
代謝物 M3	6.1	1.0	0.9	2.4	2.6	

23 a : 7 日間混餌投与 (25 ppm)

24 b : 5 日間経口投与 (1 mg/kg 体重/日)

26 2. 残留試験

27 (1) 残留試験 (鶏) ①

28 鶏 (肉用種、初生雛、雌 261 羽(25 ppm 84 羽、50 ppm 165 羽、対照群 12 羽)) に
29 センデュラマイシンナトリウムを混餌投与 (センデュラマイシンとして 25 又は 50
30 ppm) した。25 ppm 投与群の投与期間は 8 週間、50 ppm 投与群は 4 又は 8 週間と
31 した。組織中濃度をバイオオートグラフィー (検出限界 0.025 µg(力価)/g 又は µg(力
32 価)/mL) により測定した。

33 結果を表 9~11 に示した。

34 25 ppm 投与群の投与開始 4 週間後及び最終投与 3 時間後では、筋肉以外の組織及び

1 血清に残留がみられた。最終投与 2 日後には全試料で検出限界未満となった。

2 50 ppm 投与群の 4 週間投与では、最終投与 3 時間後には全試料に残留を認め
3 が、最終投与 2 日後では皮膚のみに検出され、最終投与 3 日後では全試料で検出限界
4 未満となった。

5 50 ppm 投与群の 8 週間投与では、最終投与 3 時間後で小腸の 1 例を除く全試料に
6 残留がみられ、最終投与 1 日後では脂肪及び小腸の各 1 試料並びに肝臓の全試料に残
7 留が認められたが、最終投与 2 日後には全試料で検出限界未満となった。(参照 2、
8 16) [抄録 p24-27] [残留試験①]

9
10 表 9 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 8 週間混餌投与 (25 ppm) 時及び投与
11 後の血清及び組織中残留濃度 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)^a

組織	投与開始後時間	最終投与後時間			
	4 週間	3 時間	1 日	2 日	3 日
血清	0.074 0.055 ND	0.057 ND 0.064	ND (3)	ND (3)	— ^b
皮膚	0.098	0.164	ND (3)	ND (3)	—
筋肉	ND (3)	ND (3)	ND (3)	—	—
脂肪	0.198	0.129	ND (3)	ND (3)	—
肝臓	0.480	0.349	0.041 0.026 ND	ND (3)	ND (3)
腎臓	0.074	0.084	ND (3)	ND (3)	—
小腸	0.055	0.056	ND (3)	ND (3)	—

12 n=3 ND : 検出限界 (検出限界 0.025 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$) 未満

13 a : 表には平均値を示したが、検出限界未満の試料を含む場合は各試料の数値を示した。なお、括弧内
14 の数値は試料数。

15 b : 最終投与後に 2 時点連続で検出限界未満となった場合は、それ以降の分析を実施しなかった。

16
17 表 10 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 4 週間混餌投与 (50 ppm) 後の血清
18 及び組織中残留濃度 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)^a

組織	最終投与後時間				
	3 時間	1 日	2 日	3 日	4 日
血清	0.116	ND (3)	ND (3)	— ^b	—
皮膚	0.276	0.047	0.041 ND 0.041	ND (3)	ND (3)
筋肉	0.048	ND (3)	ND (3)	—	—
脂肪	0.454	0.029 ND (2)	ND (3)	ND (3)	—
肝臓	0.537	0.040	ND (3)	ND (3)	—
腎臓	0.185	ND (3)	ND (3)	—	—
小腸	0.117	ND (3)	ND (3)	—	—

1 n=3 ND：検出限界（検出限界 0.025 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）未満
 2 a：表には平均値を示したが、検出限界未満の試料を含む場合は各試料の数値を示した。なお、括弧内
 3 の数値は試料数。
 4 b：最終投与後に 2 時点連続で検出限界未満となった場合は、それ以降の分析を実施しなかった。

5

6 表 11 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 8 週間混餌投与（50 ppm）
 7 後の血清及び組織中残留濃度（ $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）^a

組織	最終投与後時間			
	3 時間	1 日	2 日	3 日
血清	0.117	ND (3)	ND (3)	— ^b
皮膚	0.208	ND (3)	ND (3)	—
筋肉	0.063	ND (3)	ND (3)	—
脂肪	0.339	0.027 ND (2)	ND (3)	ND (3)
肝臓	0.520	0.043	ND (3)	ND (3)
腎臓	0.205	ND (3)	ND (3)	
小腸	0.219 0.216 ND	0.030 ND (2)	ND (3)	ND (3)

8 n=3 ND：検出限界（検出限界 0.025 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）未満
 9 a：表には平均値を示したが、検出限界未満の試料を含む場合は各試料の数値を示した。な
 10 お、括弧内の数値は試料数。
 11 b：最終投与後に 2 時点連続で検出限界未満となった場合は、それ以降の分析を実施しなかつ
 12 た。

13

14 (2) 残留試験（鶏）②

15 鶏（肉用種、初生雛、雌 280 羽（25 ppm 80 羽、50 ppm 190 羽、対照群 10 羽）
 16 にセンデュラマイシンナトリウムを混餌投与（センデュラマイシンとして 25 又は 50
 17 ppm）した。25 ppm 投与群の投与期間は 8 週間、50 ppm 投与群は 4 週間とした。
 18 組織中濃度をバイオオートグラフィー（検出限界 0.025 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）
 19 により測定した。

20 結果を表 12 及び 13 に示した。

21 25 ppm 投与群において、最終投与 3 時間後では筋肉の全試料及び血漿の 2 試料を
 22 除く全試料に残留が認められたが、最終投与 2 日後には全試料で検出限界未満となっ
 23 た。

24 50 ppm 投与群において、最終投与 3 時間後の試料では筋肉の 1 試料を除く全試料
 25 に残留が認められたが、最終投与 2 日後では皮膚の 2 試料を除く全試料で検出限界未
 26 満となり、最終投与 3 日後では全試料で検出限界未満となった。（参照 2、11、17）

27 [抄録 p27-30] [代謝試験] [残留試験②]

28

29

30

1 表 12 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 8 週間混餌投与 (25 ppm) 時及び投
 2 与後の血漿及び組織中残留濃度 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)^a

組織	投与開始後時間	最終投与後時間			
	4 週	3 時間	1 日	2 日	3 日
血漿	0.086 0.087 ND	0.044 ND (2)	ND (3)	ND (3)	— ^b
皮膚	0.112	0.066	ND (3)	ND (3)	—
筋肉	0.034 ND (2)	ND (3)	ND (3)	—	—
脂肪	0.197	0.057	ND (3)	ND (3)	
肝臓	0.437	0.163	0.030 ND (2)	ND (3)	ND (3)
腎臓	0.115	0.068	ND (3)	ND (3)	—
小腸	0.129	0.112	ND (3)	ND (3)	—

3 n=3 ND : 検出限界 (検出限界 $0.025 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$) 未満

4 a : 表には平均値を示したが、検出限界未満の試料を含む場合は各試料の数値を示した。なお、括弧内
 5 の数値は試料数。

6 b : 最終投与後に 2 時点連続で検出限界未満となった場合は、それ以降の分析を実施しなかった。

7

8 表 13 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 4 週間混餌投与 (50 ppm) 時及び投
 9 与後の血漿及び組織中残留濃度 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$)^a

組織	最終投与後時間				
	3 時間	1 日	2 日	3 日	4 日
血漿	0.156	ND (3)	ND (3)	— ^b	—
皮膚	0.098	0.072 0.039 ND	0.039 0.038 ND	ND (3)	ND (3)
筋肉	0.028 ND 0.027	ND (3)	ND (3)	—	—
脂肪	0.236	ND (3)	ND (3)	—	—
肝臓	0.567	0.039	ND (3)	ND (3)	—
腎臓	0.190	ND (3)	ND (3)	—	—
小腸	0.160	ND (3)	ND (3)	—	—

10 n=3 ND : 検出限界 (検出限界 $0.025 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 又は $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$) 未満

11 a : 表には平均値を示したが、検出限界未満の試料を含む場合は各試料の数値を示した。なお、括弧内
 12 の数値は試料数。

13 b : 最終投与後に 2 時点連続で検出限界未満となった場合は、それ以降の分析を実施しなかった。

14

15 (3) 残留試験 (鶏) ③

16 鶏 (肉用種、初生雛、投与群 : 雌雄各 40 羽、対照群 : 雌雄各 40 羽) にセンデュラ
 17 マイシンナトリウムの菌体製剤を 42 日間混餌投与 (センデュラマイシンとして 0 又
 18 は 25 ppm) し、残留試験が実施された。

1 投与群については、最終投与 6、12 及び 18 時間後に雌雄各 6 羽をと殺し、各時点
 2 の雌雄各 3 羽から肝臓を採取し、HPLC によりセンデュラマイシンを測定した（定量
 3 限界 35 ng/g）。対照群については、最終投与 6 時間後に雌雄各 12 羽をと殺し、雌雄
 4 各 3 羽から肝臓を採取した。

5 結果を表 14 に示した。

6 最終投与 18 時間後には、肝臓中濃度は約 40 ng/g であった。（参照 6）[NADA141-
 7 281 p14]

8
 9 表 14 鶏における 42 日間センデュラマイシン菌体制剤を混餌投与後
 10 の肝臓中センデュラマイシン濃度 (ng/g)

	最終投与後時間 (hr)		
	6	12	18
雄	155	45.9	38.3
雌	77.8	48.0	40.9

11 n=3 定量限界 35 ng/g

12
 13 3. 遺伝毒性試験

14 センデュラマイシンナトリウムの遺伝毒性試験結果を表 15 に示した。

15
 16 表 15 センデュラマイシンナトリウムの遺伝毒性試験結果

試験	対象	用量	結果	参照	
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	39~5,000 µg/plate (±S9) センデュラマイシンとして	陰性	2、18 [抄録 p34-35] [復帰突然変異試験]
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	0.02~10 mg/plate ^a (-S9) 0.002~1.0 mg/plate (+S9)	陰性	5 [NADA 140-940 p10]
	遺伝子突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞(<i>Tk^{+/+}</i>)	16~121 µg/mL ^b (±S9)	陰性	5 [NADA 140-940 p10]
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	2.5~10.0 µg/mL ^c (-S9) 24 時間処理 7.0~9.0 µg/mL ^d (+S9) 1 時間処理、23 時間回復時間	陰性	2、19 [抄録 p35] [染色体異常試験]

	不定期 DNA 合成 試験	ラット初代培養肝細胞	0.0005～250 µg/mL ^e	陰性	5 [NADA 140-940 p10]
<i>in vivo</i>	染色体異 常試験	CD-1 系マウス骨髄細胞 雌雄各 5 匹	6 mg/kg 体重 単回経口投与 6、24、48 時間後に観 察	陰性	2、19 [抄録 p35] [染色体異 常試験]

- 1 a : 0.5 mg/plate 以上でセンデュラマイシンは不溶であった。
2 b : 68 µg/mL を超える用量で細胞毒性がみられた。
3 c : 20.0 µg/mL 以上で細胞毒性がみられた。
4 d : 10.0 µg/mL 以上で細胞毒性がみられた。
5 e : 100 µg/mL 以上でセンデュラマイシンは不溶であった。2.5～250 µg/mL では細胞毒性が高く、解
6 析しなかった。

7
8 *in vitro* 及び *in vivo* の実施された全ての試験において陰性の結果が得られているこ
9 とから、センデュラマイシンナトリウムには生体にとって特段問題となる遺伝毒性は
10 ないと考えられた。

11 4. 急性毒性試験

12 各種動物におけるセンデュラマイシンナトリウムの急性毒性試験の結果を表 16 に示
13 した。

14 表 16 センデュラマイシンナトリウムの急性毒性試験結果

動物種	系統	投与 経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/m ³)		所見	参照
			雄	雌		
マウス	ICR	経口	122	140	自発運動減少(投与 5～20 分後から)、 呼吸粗大、眼瞼下垂、腹臥、間代性痙 攣、後肢麻痺 (これらの症状は投与 3 ～4 日後に回復) 死亡は投与後 24 時間以内に頻発 死亡例：肺及び肝臓のうっ血	2、20 [抄録 p30-31] [単回投与 毒性試験]
		経口	25～50			8 [NRA p6]
	ICR	経皮	>5,000	>5,000	所見なし	2、20 [抄録 p30-31] [単回投与 毒性試験]

ラット	SD	経口	66	46	自発運動減少(投与 20 分後から)、呼吸粗大、眼瞼下垂、腹臥、耳介蒼白、体温低下、四肢端及び鼻の浮腫（これらの症状はほとんどの例において投与 3 日後に回復） 死亡は雌では投与後 24 時間以内、雄では 3～6 日に頻発 死亡例：肺及び肝臓のうっ血、心臓の肥大、胸水の貯留、腹腔内及び皮下脂肪の減少、四肢端の浮腫、胃粘膜の出血斑 と殺例：と殺時まで徴候がみられた例では腹腔内及び皮下脂肪の減少、心臓の肥大、胸水の貯留	2、20 [抄録 p30-31] [単回投与毒性試験]
			50～100	5～20		8 [NRA p6]
	SD	経皮	>5,000	>5,000	所見なし	2、20 [抄録 p30-31] [単回投与毒性試験]
		吸入	82	53		8 [NRA p6]

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

5. 亜急性毒性試験

(1) 92 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料²＞（実施時期不明）

マウスにセンデュラマイシン（結晶型）を 92 日間混餌投与（10 mg/kg 体重/日）したところ、心筋変性がみられた。（参照 8）[NRA p6]

(2) 5 週間亜急性毒性試験（ラット）（GLP、1985 年実施）

ラット（Long-Evans 系、齢不明、雌雄各 5 匹/群）にセンデュラマイシンナトリウムを 5 週間混餌投与（センデュラマイシンとして 0、0.14、0.28、0.56、1.12 又は 2.24 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 17 に示した。

FDA は、本試験における NOEL を 0.56 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 5）[NADA 140-940 p8]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、2.241.12 mg/kg 体重/日投与群の雄で 体重増加抑制及び小葉中心性肝細胞腫大軽度の脂肪肝がみられたことから、本試験における NOAEL はセンデュラマイシンとして 1.120.56 mg/kg 体重/日と判断した。

² 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

表 17 ラットを用いた 1 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
2.24	(雌) 体重増加抑制 (対照群と比較して 14.7%減) (雌雄) 小葉中心性肝細胞腫大
1.12 以下	所見なし (雄 2 例) 軽度の肝脂肪化

(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料³> (GLP、1988 年実施)

ラット (Long-Evans 系、雌雄各 20 匹/群) にセンデュラマイシンナトリウムを 3 か月間 (99~102 日間) 混餌投与 (センデュラマイシンとして 0、0.25、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、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において、投与による影響はみられなかった。

FDA は、本試験における NOEL は 1.0 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 5) [NADA 140-940 p9]

(4) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) ② (GLP、1991 年実施)

ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 10 匹/群) にセンデュラマイシンナトリウムを 91 日間混餌投与 (センデュラマイシンとして 0、0.25、0.75 又は 2.25 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 18 に示した。

試験期間を通し、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

血液学的検査、尿検査及び病理組織学的検査において、投与による影響はみられなかった。

剖検において、肝臓及び腎臓の絶対重量の減少又は諸臓器の相対重量の増加がみられたが、いずれも体重増加抑制に伴う変動であると考えられた。また、盲腸の絶対及び相対重量の増加がみられたが、これは抗菌性物質の投与時にみられる腸内細菌叢の変動による変化と考えられた。 (参照 2、21) [抄録 p31-32] [ラット 3 ヶ月経口試験]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、2.25mg/kg 投与群の雌において、体重増加抑制等がみられたことから、本試験における NOAEL はセンデュラマイシンとして 0.75 mg/kg 体重/日と判断した。

表 18 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
2.25	(雌) 体重増加抑制、摂餌量減少、被毛の粗剛、削瘦、腹腔内脂肪の減少、血清中総コレステロールの増加、血糖の低下
0.75 以下	所見なし

³ [II. 7. (2)三世代生殖毒性試験]の F_{1a} 児動物を用いており、そのため母動物の子宮内で被験物質に暴露されていることから、参考資料とした。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 21 か月間慢性毒性試験 (マウス) <参考資料⁵> (実施時期不明)

マウス (系統、齢及び性不明) にセンデュラマイシン (結晶型) を 21 か月間混餌投与 (10 mg/kg 体重/日) すると、ハーダー腺腫が増加した。ヒトにはハーダー腺が無いため、この作用のヒトでの意義は不明である。(参照 8) [NRA p7]

(2) 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) ① (GLP、1990~1992 年実施)

ラット (Long-Evans 系、約 60 日齢、投与群: 雌雄各 70 匹/群、対照群: 雌雄各 140 匹) にセンデュラマイシンナトリウムを 2 年間 (733~738 日間) 混餌投与 (センデュラマイシンとして 0、2.5、5 又は 20 ppm) し、慢性毒性試験が実施された。

試験期間中の 2.5、5 及び 20 ppm 投与群のセンデュラマイシン摂取量⁶は、雄で 0.12、0.25 及び 1.0 mg/kg 体重/日、雌で 0.17、0.32 及び 1.3 mg/kg/体重/日であった。

毒性所見を表 20 に示した。

一般症状、血液学的検査及び尿検査には、投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、5 ppm 以上投与群で血清 Na、Ca 及び血清総蛋白に、20 ppm 投与群で K に有意な低下がみられたが、腎臓や骨等に関連する変化はみられなかったことから、毒性生物学的意義のない影響と考えられた。

剖検及び病理組織学的検査において、投与群及び対照群に腫瘍や加齢に伴う変化が認められたが、これらの発生頻度に用量依存性はみられず、投与による影響とは考えられなかった。(参照 2、23) [抄録 p32] [ラット 2 年経口試験]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、20 ppm 投与群において体重増加抑制及び軽度な摂餌量の減少がみられたこと、また同群の雌の死亡率の軽度な増加がみられたことから、本試験における NOAEL は 5 ppm (センデュラマイシンとして雄で 0.25 mg/kg 体重/日、雌で 0.32 mg/kg 体重/日) と判断した。発がん性はみられなかった。

表 20 ラットを用いた 2 年間慢性毒性及び発がん性試験における毒性所見

投与量	毒性所見
20 ppm	(雌) 死亡率の軽度な増加 (雌雄) 体重増加抑制、摂餌量の軽度な減少
5 ppm 以下	所見なし

(3) 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) ②<参考資料⁷> (実施時期不明)

ラット (系統、齢及び性不明) にセンデュラマイシンを 2 年間経口投与し、慢性毒性及び発がん性試験が実施された。0.25 mg/kg 体重/日投与群において、意義が低く非特異的な影響 (血清中タンパク質及び Na⁺の減少) がみられた。発がん性はみられ

⁵ 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

⁶ 参照 32 の各測定時点のセンデュラマイシン摂取量の平均値に基づき、測定 1 日目の「0」を除いた計算値

⁷ 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

1 なかった。

2 動物栄養に関する科学委員会 (SCAN) は、本試験における NOAEL は 0.25 mg/kg
3 体重/日の次の低用量である 0.125 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 14) [EC 2002 p16]

4
5 (4) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) (GLP、1990~1991 年実施)

6 イヌ (ビーグル種、約 5~6 か月齢、雌雄各 5 匹/群) にセンデュラマイシンナトリ
7 ウムを 1 年間 (373 日間) 混餌投与 (センデュラマイシンとして 0、0.1、0.3 又は 1.0
8 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性試験が実施された。

9 毒性所見を表 21 に示した。

10 投与期間中いずれの群にも死亡例は認められなかった。

11 1.0 mg/kg 体重/日投与群では、表 21 に示した毒性所見以外、体重増加、飼料摂取
12 量、理学的検査及び心電図所見に対照群との間に差は認められなかった。その他の血
13 液学的検査、生化学的検査、尿検査及び器官重量には投与に関連した変化は認められ
14 なかった。

15 0.3 mg/kg 体重/日以下投与群においては、いずれの検査項目にも被験物質投与に関
16 連する変化は認められなかった。

17 FDA は、本試験における NOEL は 0.3 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 2、5、24)
18 [抄録 p32-33] [NADA 140-940 p9] [イヌ 1 年経口試験]

19 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1.0 mg/kg 体重/日投与群において網膜
20 の病変及び収縮期血圧の上昇がみられたことから、本試験における NOAEL はセンデ
21 ュラマイシンとして 0.3 mg/kg 体重/日と判断した。

22
23 表 21 イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1.0	(雄 2 例、雌 3 例) ^a 網膜タペタムに輪状班(このうち雌雄各 2 例 に網膜タペタム及び非タペタム部位の顆粒及び黒色班のびまん性 分布) (雄 1 例、雌 4 例) ^b 網膜タペタム及び非タペタム部位の網膜桿体 細胞及び錐体細胞の硝子様変性及び分離、 <u>網膜剥離</u> (雌雄各 1 例) ^c <u>桿状体細胞・錐状体細胞の</u> ミトコンドリアの膨化・ 変性・ <u>外節層板体の崩壊</u> (8 例) 収縮期血圧の上昇(投与 358 日目)
0.3 以下	所見なし

24 a : 眼科学的検査による所見 b : 光学顕微鏡検査による所見 c : 電子顕微鏡検査による所見

25

1 7. 生殖発生毒性試験

2 (1) 1世代生殖毒性試験(ラット) <参考資料⁸> (実施時期不明)

3 ラット(系統、齢及び性不明)にセンデュラマイシン菌体製剤を混餌投与(センデ
4 ュラマイシン(結晶型)として2.0 mg/kg 体重/日までの用量)し、1世代生殖毒性試
5 験が実施された。

6 2.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、摂餌量の減少、体重増加抑制がみられ
7 た。また、同群の児動物において体重の減少がみられた。しかしながら、児動物の身
8 体的及び行動的発達並びに親動物の生殖能は正常であった。(参照8) [NRA p7]

9

10 (2) 3世代生殖毒性試験(ラット)(GLP、1987~1988年実施)

11 ラット(Long-Evans系、雌雄各45匹/群)にセンデュラマイシンナトリウムを
12 混餌投与(センデュラマイシンとして0、0.25、0.5又は1.0 mg/kg 体重/日)し、3世
13 代生殖毒性試験が実施された。

14 F₀では雄に交配前10週間及び交配期間中、雌に交配前2週間、妊娠及び哺乳期間
15 まで投与した。F₁、F₂及びF₃児動物には、哺乳後期から添加飼料を与えた。

16 各群で得られたF₁児動物の雌雄各25匹を成熟期まで飼育し、2回交配させてF_{2a}
17 及びF_{2b}児動物を得た。また、各投与群のF_{2b}児動物の雌雄各25匹を成熟期まで飼育
18 し、交配し、F₃児動物を得た。

19 F₀の雄は交配後に、雌はF₁児動物の離乳後に剖検した。F₁のうち、交配に用いた
20 雄は2回目の交配後に、雌はF_{2b}児動物の離乳後に剖検したが、その他のF₁児動物は
21 出生後に外表及び内臓異常を検査した。

22 F_{2a}児動物は出生後21日に外表及び内臓異常について検査した。F_{2b}のうち、交配
23 に用いた雄は交配後に、雌は交配期間終了後又は分娩後21日以降に剖検し、その他
24 のF_{2b}児動物は出生後に外表及び内臓異常を検査した。F₃児動物は、出生後21日に
25 外表及び内臓異常について検査した。

26 3世代を通して、1.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物(F₀、F₁及びF_{2b})において、
27 哺乳期間中の体重減少(9~16%)がみられた。

28 試験期間を通し、被験物質投与に関連する死亡例や一般症状の異常は認められな
29 かった。

30 各世代において、交尾率、妊娠率、児動物の生存率及び成長について、被験物質の
31 投与による影響はみられなかった。また、外表及び内臓の異常の検査についても、投
32 与による影響はみられなかった。

33 F_{2b}児動物の行動に対しても、被験物質による影響はみられなかった。

34 FDAは、本試験における母動物及び胎児に対するNOELは0.5 mg/kg 体重/日と判
35 断した。(参照2、5、25) [抄録 p33] [NADA 140-940 p9] [ラット三世代生殖試験]

36 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物にお
37 いて、哺乳期間中に体重減少がみられたことから、本試験における母動物に対する
38 NOAELをセンデュラマイシンとして0.5 mg/kg 体重/日と判断した。児動物について

⁸ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 は、投与による悪影響はみられなかったことから、児動物に対する NOAEL は 1.0
2 mg/kg 体重/日と判断した。また、生殖能についても影響がみられなかったことから、
3 生殖能に対する NOAEL は 1.0 mg/kg 体重/日と判断した。

4 5 (3) 発生毒性試験 (ラット) ① (GLP、1988 年実施)

6 ラット (SD 系、雌 20 匹/群) にセンデュラマイシンナトリウムを妊娠 6~15 日に
7 強制経口投与 (センデュラマイシンとして 0、0.25、0.50 又は 1.0 mg/kg 体重/日) し、
8 発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に帝王切開し、胎児数、黄体数、着床数等を測
9 定した。胎児については、体重の測定その他、口腔内を含む外表異常について検査した。
10 また、胎児の半数は内臓異常の検査、残りの半数は骨格異常及び化骨形成の検査を実
11 施した。

12 1.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、投与前、投与中及び投与後に摂餌量の減少
13 がみられたが (2.7%~3.5%)、投与による影響とは考えられなかった。が、投与中及
14 び投与後には有意な体重増加量の減少がみられた (5~11%)。

15 1.0 mg/kg 体重/日投与群における胎児の雌において、体重の有意ではあるが軽度な
16 体重の減少がみられた。

17 外表、骨格及び内臓について、投与による影響と考えられる異常はみられなかった。

18 FDA は、本試験における母動物及び胎児に対する NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日と判
19 断した。(参照 2、5、26) [抄録 p33-34] [FDA 140-940 p9] [ラット催奇形性試験①]

20 21 (4) 発生毒性試験 (ラット) ② (GLP、1988~1989 年実施)

22 本試験は、[II. 7. (3)]の試験結果が母動物への影響を示すためには不十分と判断さ
23 れたことから、より高用量の設定で実施された。

24 ラット (SD 系、雌 20 匹/群) にセンデュラマイシンナトリウムを妊娠 6~15 日に
25 強制経口投与 (センデュラマイシンとして 0、1、2 又は 4 mg/kg 体重/日) し、発生毒
26 性試験が実施された。妊娠 20 日に帝王切開し、胎児数、黄体数、着床数等を測定し
27 た。胎児については、体重の測定その他、外表及び口腔内異常について検査した。また、
28 胎児の半数は内臓異常の検査、残りの半数は骨格異常及び化骨形成の検査を実施した。

29 母動物については、4 mg/kg 体重/日投与群において 20 例中 18 例が妊娠 10~14 日
30 に死亡した。死亡例が多かったことから、4 mg/kg 体重/日投与群の投与は、妊娠 13
31 日で中止した。

32 一般症状については、4 mg/kg 体重/日投与群では、投与期間中ほとんどの母動物に
33 立毛、呼吸困難、眼瞼下垂、虚脱、伏臥、鼻出血及び膣出血がみられた。

34 母動物の体重については、妊娠 6~16 日において、4 mg/kg 体重/日投与群では体重
35 減少がみられ、2 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制 (1 mg/kg 体重/日投与群及び
36 対照群の増加重量の約 10%) がみられた。

37 着床数、生存胎児数及び黄体数に、投与による影響はみられなかった。

38 胎児については、4 mg/kg 体重/日投与群において死亡率の増加がみられた。また、
39 2 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重が有意に減少した。

40 外表及び内臓異常について、投与による影響はみられなかったが、4 mg/kg 体重/日

1 投与群において内臓変異として異所性精巣がみられた。

2 骨格検査では、4 mg/kg 体重/日投与群において波状肋骨等がみられた。また、2
3 mg/kg 体重/日以上投与群において、化骨遅延がみられた。

4 FDA は、本試験における母動物及び胎児に対する NOEL は 1.0 mg/kg 体重/日と判
5 断した。(参照 2、5、27) [抄録 p33-34] [NADA 140-940 p9] [ラット催奇形性試験②]

6
7 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、[II. 7. (3)及び(4)]の試験の結果から総
8 合的に判断して、(3)の試験で 1 mg/kg 投与群において、母動物では体重増加抑制及び
9 雌胎児体重の低値がみられたが、その程度はごく僅かであり、(4)の試験では再現性が
10 認められずないこと、低値の程度はごく僅かであり、他に発生毒性を示唆する変化が
11 認められていないことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と
12 判断した。催奇形性はみられなかった。

13 14 (5) 発生毒性試験 (ウサギ) ① (GLP、1988 年実施)

15 ウサギ (NZW 種、雌 20 匹羽/群) にセンデュラマイシンナトリウムを妊娠 7~18
16 日に強制経口投与 (センデュラマイシンとして 0、0.25、0.50 又は 1 mg/kg 体重/日)
17 し、発生毒性試験が実施された。妊娠 28 日に帝王切開し、胎児数、黄体数、着床数等
18 を測定した。胎児については、体重の測定その他、外表及び口腔内異常について検査し
19 た。また、胎児の半数は内臓異常の検査、残りの半数は骨格異常及び化骨形成の検査
20 を実施した。

21 1 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例に、流産 (妊娠 19 日) 及び下痢がみられた。

22 母動物の体重、摂餌量、黄体数、着床数及び生存胎児数に、投与による影響はみら
23 れなかった。

24 胎児の体重について、投与による影響はみられなかった。

25 外表検査において、0.25 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例に内臓ヘルニア及び無尾
26 がみられた。1 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例に、象鼻、単眼症、無口及び頭蓋骨変
27 形がみられた。また、これらの胎児は内臓異常を伴っており、0.25 mg/kg 体重/日投与
28 群の胎児は水尿管症、水腎症、腎臓及び尿管の無形成並びに異所性精巣、1 mg/kg 体
29 重/日投与群の胎児は脳室及び舌の無形成を呈していた。これらの異常は、投与による
30 影響とは考えられなかった。

31 1 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、過剰肋骨及び恥骨の化骨遅延がみられた。

32 FDA は、本試験における母動物及び胎児に対する NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日と判
33 断した。(参照 2、5、28) [抄録 p34] [NADA 140-940 p10] [ウサギ催奇形性試験①]

34 35 (6) 発生毒性試験 (ウサギ) ② (GLP、1989 年実施)

36 本試験は、[II. 7. (5)]において、母動物に対して毒性がみられなかったことから、よ
37 り高用量の設定で実施された。

38 ウサギ (NZW 種、雌 20 匹羽/群) にセンデュラマイシンナトリウムを妊娠 7~18
39 日に強制経口投与 (センデュラマイシンとして 0、1、2 又は 4 mg/kg 体重/日) し、発
40 生毒性試験が実施された。妊娠 28 日に帝王切開し、胎児数、黄体数、着床数等を測定

1 した。胎児については、体重の測定その他、外表及び口腔内異常について検査した。ま
2 た、胎児の半数は内臓異常の検査、残りの半数は骨格異常及び化骨形成の検査を実施
3 した。

4 母動物については、4 mg/kg 体重/日投与群において、20 例中 2 例が死亡したほか、
5 一般状態悪化のため 1 例をと殺した。

6 4 mg/kg 体重/日投与群の母動物の体重の減少が、投与期間中及び投与後期間にみら
7 れた。

8 黄体数、着床数及び生存胎児数に投与による影響はみられなかった。

9 胎児については、4 mg/kg 体重/日投与群の体重が有意に低かった。

10 外表検査において、4 mg/kg 体重/日投与群の胎児に肢の変形及び多指がみられた。
11 1 mg/kg 体重/日投与群においても、内臓ヘルニア及び肢の変形がみられた。対照群に
12 おいても、肢の変形及び内臓ヘルニアがみられた。これらの異常は、投与による影響
13 とは考えられなかった。

14 内臓検査においても、投与による影響はみられなかった。

15 骨格検査において、4 mg/kg 体重/日投与群において、過剰肋骨の胎児数が多かった。
16 また、2 mg/kg 体重/日以上投与群においては、軽度な恥骨の化骨遅延がみられた。

17 FDA は、本試験における母動物及び胎児に対する NOEL は 1 mg/kg 体重/日と判
18 断した。(参照 2、5、29) [抄録 p34] [NADA 140-940 p10] [ウサギ催奇形性試験②]

19
20 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、[II. 7. (5)及び(6)]の試験を総合的に判
21 断して、母動物においては 4 mg/kg 体重/日投与群に死亡例がみられたことから、母動
22 物に対する NOAEL を 2 mg/kg 体重/日と判断した。胎児については、4 mg/kg 体重/
23 日投与群で胎児体重の低下がみられ、2 mg/kg 体重/日以上の投与群で軽度ではあるが
24 恥骨の化骨遅延が観察された。また、0.25 および 1 mg/kg 体重/日投与群で外表及び
25 内臓異常が観察され、1 mg/kg 体重/日投与群で骨格異常変異の発現頻度の高い所見が
26 観察されたが、いずれの変化も 2 試験間で再現性がなく用量相関性もないことから、
27 投与による影響とは判断しなかった。以上のことから、胎児に対する NOAEL を 1
28 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。 [桑形専門委員修文]

30 8. その他の毒性試験

31 (1) 循環器系毒性試験 (イヌ)

32 イヌ (犬種不明、雌雄及び年齢不明、6 匹) を用いて、センデュラマイシンナトリ
33 ウムを単回静脈投与 (0.1、0.3 又は 0.6 mg/kg 体重) あるいは単回経口投与 (0.3、1.0
34 又は 3.0 mg/kg 体重) による循環器系への影響試験が実施された。

35 静脈投与では、全ての用量で影響が認められた。投与 10 分以内の急性的な変化と
36 して、(1) 0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg 体重投与では、冠動脈の平均血流量の軽度の増加
37 とそれに付随する平均血管抵抗性の低下が認められ、(2) 0.6 mg/kg 体重投与では冠動
38 脈の血流量の劇的な増加及び冠動脈の血管抵抗性の低下が認められた。長時間 (投与
39 後 1 時間まで) みられる影響としては、(1) 0.3 mg/kg 体重以上の投与において心拍数
40 の増加、(2) 0.6 mg/kg 体重投与では、冠動脈の血流の軽度な増加及び冠動脈の血管抵

1 抗の低下、並びに(3) 0.6 mg/kg 体重において、総末梢血管抵抗の軽度な増加が認めら
 2 れた。

3 経口投与では、一貫した用量依存性の循環器系に対する影響は認められず、NOEL
 4 は 3.0 mg/kg 体重と考えられた。以前の試験では、センデュラマイシンが誘導する運
 5 動失調に対する最大耐用量は 4.0 mg/kg 体重であった。

6 本試験は、静脈内投与と経口投与間の安全マージンを決定するために実施し、経口
 7 投与では NOEL は 3.0 mg/kg 体重、静脈内投与では LOEL は 0.1 mg/kg 体重と判断
 8 された。両投与経路間には 30 倍の安全マージンがあることが明らかにされた。(参照
 9 5) [NADA 140-940 p10]

11 9. 一般薬理試験

12 センデュラマイシンナトリウムの一般薬理試験の結果を表 22 に示した。

13 高用量では、自発運動低下、探索行動の消失等の中枢神経系抑制作用、呼吸及び大腿
 14 動脈血流量の増加等の呼吸・循環器系への影響がみられた。(参照 2、30) [抄録 p36~
 15 37] [一般薬理試験試験]

17 表 22 センデュラマイシンナトリウムの一般薬理試験結果

試験項目		動物	投与経路	用量 ^a	試験成績
中枢 神経 系	一般症状	マウス (5 匹/ 群)	経口	1、3、10	1：影響なし 3、10：探索行動消失、自発運動低下、 触反射消失、受動性消失(各用量 で1~4例みられた。)
	自発運動	マウス (5~10 匹/群)	経口	1、3、10	1：影響なし 3、10：減少 (60分後で36.4%、70.1%)
	抗痙攣作 用(電撃 痙攣)	マウス (10 匹/ 群)	経口	3、10、30	3、10、30：作用なし
呼吸・ 循環 器系	呼吸、 血圧、 心拍数、 心電図、 大腿動脈 血流量	イヌ (麻酔 下) (4 匹)	十二指腸	1、3、10	1：影響なし 3：呼吸数及び大腿動脈血流量の増加(1 例) 10：呼吸数及び大腿動脈血流量の増加(2 例)
自律 神経 系	小腸輸送 能	マウス (9 匹/ 群)	経口	3、10、30	3、10、30：影響なし
平滑 筋	腸管自動 運動 (摘出回 腸、自動 運動)	ウサギ (5 羽)	液槽中に 添加	10 ⁻⁹ 、10 ⁻⁸ 、 10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁹ 、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ ：影響なし 10 ⁻⁶ ：収縮力の抑制(47%) 10 ⁻⁵ 収縮力の抑制 (96.5%)

	静止時張力、薬物による収縮作用 (摘出回腸)	モルモット (7匹)	液槽中に 添加	10 ⁻⁹ 、10 ⁻⁸ 、 10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ g/mL	(アセチルコリン収縮に対して) 10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ ：影響なし (ヒスタミン収縮に対して) 10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ ：影響なし (塩化バリウム収縮に対して) 10 ⁻⁹ 、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ ：影響なし 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ ：軽度抑制 (セロトニン収縮に対して) 10 ⁻⁹ 、10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ ：影響なし 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ ：抑制 (18.6%、52.9%)
尿量 及び 尿中 電解 質排 泄	尿量、 尿中電解 質	ラット (9~10 匹/群)	経口	3、10、30	3：影響なし 10、30：尿中 K ⁺ 増加、尿量増加傾向、尿 中 Na ⁺ 、Cl ⁻ 増加増加傾向

1 a：単位を記載していない試験においては、単位は mg/kg 体重

2
3 10. 微生物学的影響に関する試験

4 (1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

5 平成 25 及び 26 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影響につ
6 いての調査」において、ヒトの腸内細菌叢分離菌に対するセンデュラマイシンナトリ
7 ウムの MIC が調べられている。(表 23) (参照 31、32) [食安委 H25] [食安委 H25]

8
9 表 23 センデュラマイシンナトリウムのヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus</i> spp.	30	16	8~32
<i>Bacteroides</i> spp.	30	>128	≥128
<i>Fusobacterium</i> spp.	12	4	4~8
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	8	2~32
<i>Eubacterium</i> spp.	10	4	4~8
<i>Clostridium</i> spp.	30	8	2~>8
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	20	4	2~8
<i>Prevotella</i> spp.	20	128	16~128
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	8	4~16
<i>Propionibacterium</i> spp.	15	8	2~>8

10
11 調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Fusobacterium* spp.、
12 *Eubacterium* spp. 及び *Peptococcus* spp./*Peptostreptococcus* spp. の 4 µg/mL であった。本
13 調査の結果から MIC_{calc} は 5.27 µg/mL (0.00527 mg/mL) と算出された。

1 Ⅲ. 国際機関等における評価

2 1. EUにおける評価

3 SCAN は、2002 年、ラットを用いた 2 年間慢性毒性及び発がん性試験から得られた
4 NOAEL 0.125 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用して、センデュラマイシンの ADI
5 を 0.00125 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 14) [EC 2002 p16]

6
7 2. FDA における評価

8 イヌが最も感受性が高い実験動物であったことから、イヌの 1 年間慢性毒性試験で得
9 られた NOEL 0.3 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.003 mg/kg
10 体重/日と設定した。

11 その後、ヒト腸内細菌叢分離菌に対するセンデュラマイシンの MIC の結果を基に、
12 MIC_{calc} を 6.143 µg/g と算出し、以下の式から、微生物学的 ADI を 22.5 µg/kg 体重/日と
13 した。

14

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{6.143 \mu\text{g/g} \times 220 \text{ g}}{1 \times 60 \text{ kg}} = 22.5 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

15

16 毒性学的 ADI が微生物学的 ADI より小さかったことから、センデュラマイシンの
17 ADI は 0.003 mg/kg 体重/日と設定された。(参照 5、6) [NADA 140-940 p10] [NADA
18 141-281 p12-13]

19

20 3. 豪州における評価

21 センデュラマイシンに感受性が最も高かったイヌの毒性試験における NOEL 0.3
22 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.003 mg/kg 体重/日とした。(参照 8)
23 [NRA]

24

25

IV. 食品健康影響評価

鶏の薬物動態試験において、センデュラマイシンは体内に吸収された後、主に肝臓に分布した。肝臓中の代謝物が検討され、鶏では未変化体が主（43.3%）であり、その他に3種類の代謝物（M1、M2及びM3）がみられた。ラットの肝臓では、鶏の肝臓と同様に、未変化体が主であったが、その割合には性差（雄 36.0%、雌 79.3%）がみられた。イヌの肝臓では、代謝物 M1 が主であり、次に未変化体であった。排泄については、鶏への反復経口投与中の排泄率は平均 81.8%であり、排泄物では代謝物 M1 が主な代謝物であった。

鶏の残留試験において、最終投与 2 又は 3 日後には全例が検出限界未満となった。

遺伝毒性試験については、*in vitro* 及び *in vivo* の実施された全ての試験の結果が陰性であったことから、センデュラマイシンに遺伝毒性はな~~くいと考えられたことから~~、ADI を設定することは可能と判断した。

亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性試験において認められた影響は、主に体重増加抑制、網膜病変及び血液生化学的検査値の異常であった。発がん性はみられなかった。

生殖発生毒性試験で胎児に認められた主な影響は、体重低下及び化骨遅延であった。

1. 毒性学的 ADI について

各種毒性試験でのうち毒性影響が認められた試験のうち最小の NOAEL は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性及び発がん性試験における NOAEL 0.25 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、この NOAEL は雄の用量に基づくものであり、雌における NOAEL は 0.32 mg/kg 体重/日であった。本試験における次の高用量は、雄 1.0 及び雌 1.3 mg/kg 体重/日であった。

イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験において NOAEL 0.5 mg/kg 体重/日が得られているが、投与期間が短い。一方、より長期の試験として、1 年間慢性毒性試験において NOAEL 0.3 mg/kg 体重/日が得られており、上述のラットの 2 年間慢性毒性及び発がん性試験で得られた NOAEL とほぼ同じ値等のものであった。

以上のことから、毒性学的 ADI には、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の NOAEL (0.3 mg/kg 体重/日) に安全係数として 100 を適用し、0.003 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

2. 微生物学的 ADI について

平成 25 及び 26 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」から得られた MIC_{calc} 0.00527 mg/mL を用いて、VICH の算出式により、微生物学的 ADI を 0.024 mg/kg 体重/日と算出した。

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{0.00527^a \times 220^b}{0.82^c \times 60^d} = 0.024 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a: 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限値 (mg/mL)

b: 結腸内容物 (g)

c: 微生物が利用可能な経口用量の分画 (鶏の薬物動態試験における排泄率から「0.82」とした。)

1 d: ヒトの体重 (kg)

2

3 3. ADI の設定について

4 毒性学的 ADI が微生物学的 ADI より小さいことから、センデュラマイシンの ADI と
5 して、0.003 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

6 以上より、センデュラマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を
7 採用することが妥当と考えられる。

8

9 センデュラマイシン 0.003 mg/kg 体重/日

10

11 暴露量については、当該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
12 ととする。

13

14

15

16

17

1

表 24 SCAN、FDA、NRA 及び食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験*	投与量* (mg/kg 体重/ 日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等			
			SCAN	FDA	NRA	食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会
マウス	92 日間亜急性毒性	10 (混餌投与)			— 10 ：心筋変性	—
	21 か月間慢性毒性	10 (混餌投与)			— 10 ：ハーダー腺腫増加	—
ラット	5 週間亜急性毒性	0、0.14、0.28、 0.56、1.12、2.24 (混餌投与)		0.56 2.24 ：体重増加抑制、小葉中心性肝細胞腫大、 1.12 ：肝脂肪化	— 1.12、2.24 ：肝細胞腫大、 肝脂肪化	<u>1.12</u> 体重増加抑制、小葉中心性肝細胞腫大
	3 か月亜急性毒性①	0、0.25、0.5、1.0 (混餌投与)		1.0 所見なし		—
	3 か月亜急性毒性②	0、0.25、0.75、2.25				<u>0.75</u> 体重増加抑制、血液生化学的变化
	2 年間慢性毒性及び発がん性①	雄：0、0.12、0.25、 1.0 雌：0.17、0.32、1.3				雄： <u>0.25</u> 、雌 <u>0.32</u> 死亡率の増加、体重増加抑制
	2 年間慢性毒性及び発がん性②	不明	0.125 0.25 ：血清中蛋白質及び Na 減少			—
	1 世代生殖毒性	2.0 までの投与量 混餌投与			— 2.0 (母動物)：摂餌量の減少、 体重増加抑制 2.0 (児動物)：体重の減少	—

	3 世代生殖 毒性	0、0.25、0.5、1.0 (混餌投与)	0.5 1.0 ：母動物の体重増加抑制 ^a	母動物及び胎児：0.5 1.0 ：F ₁ の低交配率、F ₀ 、 F ₁ 、F _{2b} の母親動物：の哺乳 期の体重減少、 <u>低交配</u> <u>率(0.25 及び 1.0)</u> 0.5：F ₀ 、F ₁ 、F _{2b} の母親動 物の哺乳期の体重減少 0.25：F ₁ の低交配率、F ₀ 、 F ₁ 、F _{2b} の母親動物の哺乳 期の体重減少	— 生殖能への影響なし ^a	<u>母動物：0.5</u> <u>児動物：1.0</u> <u>母動物：哺乳期間中の体</u> <u>重減少</u> <u>児動物：影響なし</u>
	発生毒性①	0、0.25、0.5、1.0 (強制経口投与)	0.5 0.5 ：母動物及び胎児対 する毒性 ^a	0.5 母動物 (1) ：摂餌量及び体 重増加抑制 胎児 (1) ：体重減少	— 用量不明 ：化骨遅延 ^a	<u>母動物及び胎児：1</u> <u>母動物：呼吸困難、虚脱、</u> <u>出血、体重減少、体重増加</u> <u>抑制</u> <u>児動物：死亡率増加、体重</u> <u>減少、異所性精巣、波状肋</u> <u>骨、化骨遅延</u>
	発生毒性②	0、1、2、4 (強制経口投与)		1.0 母動物 (4) ： <u>高死亡率</u> 、 母動物 (2) ：体重増加抑制 胎児 (4) ：死亡率増加、体 重減少、異所性精巣、骨格 異常、化骨遅延 胎児 (2) ： <u>低体重、化骨遅</u> <u>延</u>		
イヌ	1 か月亜急 性毒性	0、1、2、4 (混餌投与)	<u>0.3</u> <u>筋肉損傷、網膜の病変</u> ^a	1 4 ：進行性運動失調、起立 及び歩行困難、筋肉の変 性及び壊死、神経障害、 <u>血</u> <u>液生化学的变化 (血清中</u> <u>CPK、AST 及び ALT 上</u> <u>昇)</u> 2 ：血清中 CPK、AST 及		<u>二</u>

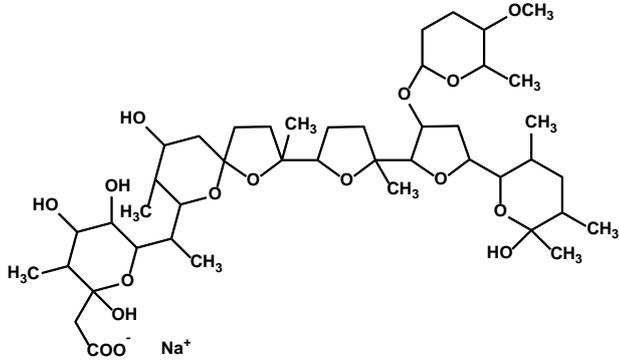
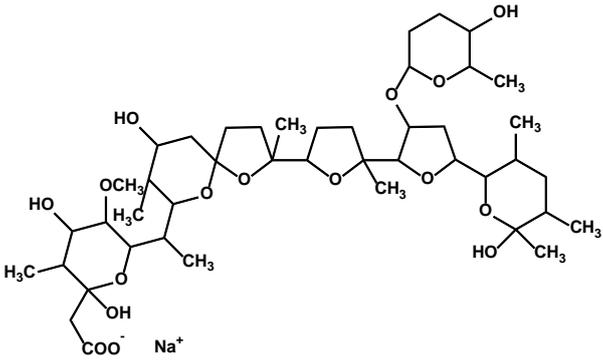
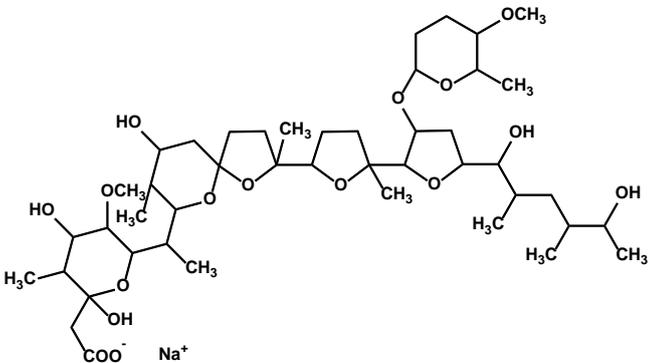
				びALT上昇、筋肉の変性、壊死		
	6 か月間亜急性毒性	0、0.25、0.5、1.0				<u>0.5</u> <u>軟便、網膜の病変、血清TGの低下</u>
	1 年慢性毒性	0、0.1、0.3、1.0 (混餌投与)		0.3 1:収縮期血圧上昇、 <u>網膜の病変(変性、剥離、桿状体及び錐状体の開裂)</u> 、水晶体の変性、 <u>網膜の桿状体及び錐状体の開裂、網膜剥離、網膜変性</u> 、ソルビトール脱水素酵素上昇	0.3 1.0 :眼異常所見 心拍数増加、心収縮力増強、末梢循環異常 ^a	<u>0.3</u> <u>網膜の病変、収縮期血圧の上昇</u>
	<u>循環器系毒性単回投与急性毒性</u>	0、3、1.0、3.0 (単回経口投与)		3.0 所見なし		<u>—</u>
ウサギ	発生毒性①	0、0.25、0.5、1.0 (強制経口投与)	0.5 0.5 :母動物及び胎児に対する毒性 ^a	0.5 胎児 (1) :過剰肋骨、化骨遅延		<u>母動物:2</u> <u>胎児:1</u> <u>母動物:死亡</u> <u>胎児:体重の低下、化骨遅延</u>
	発生毒性②	0、1、2、4 (強制経口投与)		1.0 母動物 (4) :死亡、体重減少 胎児 (4) :体重減少、過剰肋骨、化骨遅延 <u>胎児(2):化骨遅延</u>		
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.00125 NOAEL: 0.125	0.003 NOAEL: 0.3 SF: 100	0.003 NOAEL: 0.3 SF: 100	[審議後記載]
毒性学的 ADI の設定根拠			2 年間慢性毒性及び発が	1 年間慢性毒性 (イヌ)	慢性毒性 (イヌ)	[審議後記載]

	ん性 (ラット)			
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)	—	0.0225	—	[審議後記載]
微生物学的 ADI の設定根拠	—	MIC ₅₀ の幾何学的平均 値 : 6.143 µg/g	—	[審議後記載]
ADI (mg/kg 体重/日)	0.00125	0.003	0.003	[審議後記載]

1 a : 試験の詳細が不明であるが、FDA の試験と同一と考えられることから、記載した。

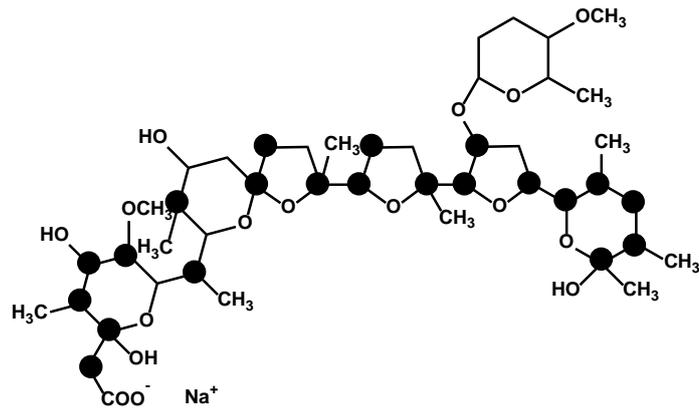
2

1 <別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

略称	化学名
代謝物 M1	<p>A 環の O-脱メチル体</p> 
代謝物 M2	<p>G 環の O-脱メチル体</p> 
代謝物 M3	<p>F 環の開環体</p> 

(参考)

放射標識セン
デュラマイシ
ンナトリウム



注) ● : ¹⁴C の位置

1

2

1 <別紙 2 : 検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
CAS	米国化学会化合物番号
CFU	コロニー形成単位
CMR	¹³ C-核磁気共鳴 (NMR)
CONTAM	フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
EFSA	欧州食品安全機関
FDA	米国食品医薬品庁
FSANZ	オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IUPAC	国際純正・応用化学連合
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NRA	オーストラリア農業及び獣医学化学物質委員会
NZW	ニュージーランドホワイト
SCAN	動物栄養に関する科学委員会
SD	標準偏差
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与放射活性
TG	トリグリセリド
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

2

3

1 <参照>

- 2 1. The Merck Index, 15th Edition, 2013 [Merck Index]
- 3 2. 厚生労働省提出資料：飼料添加物 センデュラマイシンナトリウムの試験成績等の抄録
4 (非公表) [抄録]
- 5 3. 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年 7 月 24 日農林省令第 35
6 号） [農林省令]
- 7 4. 食品安全委員会：評価書「家畜等に使用するセンデュラマイシンナトリウムによる薬
8 剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」2013 年 4 月 [食安委]
- 9 5. FDA: Freedom of Information Summary, NADA 140-940 (1994) p.13-19 [NADA 140-
10 940]
- 11 6. FDA: Freedom of Information Summary, NADA 141-281 (2007), p.7-14 [NADA
12 141-281]
- 13 7. EFSA: Cross-contamination of non-target feedingstuffs by semduramicin
14 authorised for use as a feed additive, Scientific opinion of the Panel on
15 Contaminants in the Food Chain. The EFSA J 2008; 593:1-27 [EFSA J 2008]
- 16 8. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals: Public
17 release summary on evaluation of the new active semduramicin in the product,
18 AVIAX broad spectrum coccidiocidal feed additive premix. NRA Ref 48882, 2001
19 [NRA]
- 20 9. 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（平
21 成 17 年 11 月 29 日 厚生労働省告示第 499 号） [厚労省告示]
- 22 10. Lynch MJ, Frame GM, Ericson JF, Illyes EF and Nowakowski MA: Semduramicin
23 in the chicken. ACS Symposium Series, Xenobiotics and food producing animals
24 1992; 503: 49-69 [ACS Symposium Series]
- 25 11. 厚生労働省提出資料：¹⁴C-センデュラマイシンナトリウムの鶏、イヌおよびラットにお
26 ける代謝（非公表） [代謝試験]
- 27 12. 厚生労働省提出資料：¹⁴C-センデュラマイシンナトリウムのブロイラーにおける排泄
28 試験（非公表） [排泄試験]
- 29 13. 厚生労働省提出資料：センデュラマイシンナトリウムのブロイラーにおける排泄に関
30 する概要報告書（非公表） [排泄に関する概要]
- 31 14. European Commission, Scientific Committee on Animal Nutrition: Report of the
32 Scientific Committee on Animal Nutrition on the use of Semduramicin sodium in
33 feedingstuffs for Chickens for fattening. 2002 [EC 2002]
- 34 15. 厚生労働省提出資料：PC-3911 のブロイラーにおける分布試験（非公表） [分布試験]
- 35 16. 厚生労働省提出資料：PC-3911 のブロイラーにおける残留試験（I）（非公表） [残留
36 試験①]
- 37 17. 厚生労働省提出資料：PC-3911 のブロイラーにおける残留試験（II）（非公表） [残留
38 試験②]
- 39 18. 厚生労働省提出資料：Semduramicin の細菌を用いた復帰変異試験（非公表） [復帰
40 突然変異試験]

- 1 19. 厚生労働省提出資料：Semduramicin (UK-61,689)の in vitro、in vivo 染色体異常試験
2 (非公表) [染色体異常試験]
- 3 20. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のマウス及びラットを用いた単回投与毒性試験
4 (非公表) [単回投与毒性試験]
- 5 21. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のラット混餌経口 3 ヶ月毒性試験 (非公表) [ラ
6 ット 3 ヶ月経口試験]
- 7 22. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のビーグル犬混餌経口 6 ヶ月毒性試験 (非公表)
8 [イヌ 6 ヶ月経口試験]
- 9 23. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のラット混餌経口 2 年毒性試験/催腫瘍性試験
10 (非公表) [ラット 2 年経口試験]
- 11 24. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のビーグル犬混餌経口 1 年毒性試験 (非公表)
12 [イヌ 1 年経口試験]
- 13 25. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のラット世代繁殖試験 (非公表) [ラット三世
14 代生殖試験]
- 15 26. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のラット催奇形性試験 (非公表) [ラット催奇
16 形性試験①]
- 17 27. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のラット催奇形性試験 (非公表) [ラット催奇
18 形性試験②]
- 19 28. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のウサギ催奇形性試験 (非公表) [ウサギ催奇
20 形性試験①]
- 21 29. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のウサギ催奇形性試験 (非公表) [ウサギ催奇
22 形性試験②]
- 23 30. 厚生労働省提出資料：Semduramicin の一般薬理作用 (非公表) [一般薬理試験試験]
- 24 31. 食品安全委員会：平成 25 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
25 的影響についての調査 [食安委 H25]
- 26 32. 食品安全委員会：平成 26 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
27 的影響についての調査 [食安委 H26]
- 28