

（案）

動物用医薬品及び飼料添加物評価書

サリノマイシン

2016年4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	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	5
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (マウス)	8
(2) 薬物動態試験 (妊娠マウス)	11
(3) 薬物動態試験 (ラット)	12
(4) 薬物動態試験 (マウス及びラット)	13
(6) 薬物動態試験 (牛)	14
(7) 薬物動態試験 (豚)	14
(8) 薬物動態試験 (ウサギ)	15
(9) 薬物動態試験 (鶏) ①	15
(10) 薬物動態試験 (鶏) ②	17
(11) 代謝試験 (マウス、ラット及び鶏)	18
(12) 鶏における代謝	18
2. 残留試験	19
(1) 残留試験 (牛)	19
(2) 残留試験 (乳汁)	22
(3) 残留試験 (鶏)	22
(4) 残留試験 (鶏卵)	26
3. 遺伝毒性試験	29
4. 急性毒性試験	34
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ及び鶏)	34
(2) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)	35
(3) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ、サリノマイシン Na 原体)	36

1	(4) 吸入毒性試験 (ラット)	37
2	5. 亜急性毒性試験	37
3	(1) 3 か月間亜急性毒性試験 (マウス)	37
4	(2) 6 か月間亜急性毒性試験 (マウス)	39
5	(3) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット)	39
6	(4) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)	41
7	(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	42
8	(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	43
9	(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	44
10	(8) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	44
11	6. 慢性毒性及び発がん性試験	45
12	(1) 2 年間慢性毒性試験 (マウス)	45
13	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) 吉田委員修文	46
14	(3) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)	48
15	(4) 30 か月間慢性毒性試験 (ラット)	49
16	(5-4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	50
17	(6-5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	51
18	(7-6) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	53
19	(7) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	54
20	(8) 発がん性試験 (マウス)	55
21	(9) 発がん性試験 (ラット)	56
22	7. 生殖発生毒性試験	56
23	(1) 二世帯生殖毒性試験 (マウス)	56
24	(2) 生殖毒性試験 (ラット)	58
25	(3-2) 二世帯生殖毒性試験 (ラット)	59
26	(4-3) 二世帯生殖毒性試験 (ラット) <参考資料>	59
27	(5-4) 発生毒性試験 (マウス)	60
28	(6-5) 発生毒性試験 (ラット)	62
29	(7-6) 発生毒性試験 (ラット)	63
30	(8-7) 発生毒性試験 (ウサギ)	63
31	(9-8) 発生毒性試験 (ウサギ)	64
32	(10-9) 発生毒性試験 (ウサギ)	64
33	(11-10) 発生毒性試験 (ウサギ)	65
34	(12) 発生毒性試験 (ウサギ)	66
35	8. 対象動物を用いた安全性試験	68
36	(1) 牛	68
37	(2) 鶏	68
38	9. その他の試験	69
39	(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	69
40	(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)	69

1	(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)	69
2	(4) 免疫学的試験	70
3	(5) 一般薬理試験	70
4	10. 各種動物におけるその他の知見	70
5	(1) 牛.....	70
6	(2) 豚.....	71
7	(3) 七面鳥	71
8	(4) 馬.....	72
9	(5) イヌ及びネコ	73
10	11. ヒトにおける知見	73
11	12. 微生物学的影響に関する試験	73
12	(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	73
13	(2) ヒト腸内細菌叢の優勢細菌に対する MIC ①.....	74
14	(3) ヒト腸内細菌叢の優勢細菌に対する MIC ②.....	75
15	(4) 各種細菌に対する MIC.....	75
16		
17	III. 国際機関等における評価.....	76
18	1. EFSA における評価.....	76
19	2. FDA における評価.....	77
20		
21	IV. 食品健康影響評価	77
22	1. 毒性学的 ADI について	78
23	2. 微生物学的 ADI について	78
24	3. ADI の設定について.....	79
25		
26	・ 表 34 EFSA における各種試験の無影響量等の比較	80
27	・ 別紙：検査値等略称.....	82
28	・ 参照	84
29		
30		
31		
32		
33		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)

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 14 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 4月 6日 第 112 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 洵子

村田 容常

(2015年 7月 1日 から)

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

5

6

7 <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 4月 1日 から)

今井 俊夫 (座長)

山中 典子 (座長代理)

荒川 宜親 管井 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

8

9

要 約

1
2
3 抗生物質、~~抗コクシジウム剤寄生虫駆除剤(飼料添加物)~~である「サリノマイシン」(CAS
4 No. 53003-10-4) について、EFSA の評価書、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等
5 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：サリノマイシン

7 英名：Salinomycin

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：(2R)-2-[(5S,6R)-6-[(2S,3S,4S,6R)-6-[(3S,5R,7S,9S,10S,12R,15R)
12 -3-[(2R,5R,6S)-5-ethyl-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]-15-hydroxy
13 -3,10,12-trimethyl-4,6,8-trioxadispiro[4.1.5^{7}.3^{5}]pentadec-13-en-9-
14 yl]-3-hydroxy-4-methyl-5-oxooctan-2-yl]-5-methyloxan-2-yl]butanoic acid

15

16 CAS (No. 53003-10-4)

17

18 4. 分子式

19 $C_{42}H_{70}O_{11}$ (参照 1) [Merck Index]

20

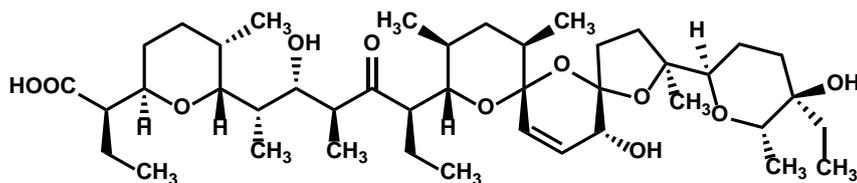
21 5. 分子量

22 751.01 (参照 1) [Merck Index]

23

24 6. 構造式

25



26

27

28

(参照 1) [Merck Index]

29

30

31

32 〈参考〉

33 ・サリノマイシンナトリウム

34 1. 一般名

35 和名：サリノマイシンナトリウム

36 英名：Salinomycin sodium salt

37

1 2. 化学名

2 IUPAC 名 : Ethyl-6-[5-{2-(5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2H-pyrano-

3 2-yl)-15-hydroxy-2,10,12-trimethyl-1,6,8-trioxadispiro [4,1,5,3]

4 pentadec-13-en-9-yl}]2-hydroxy-1,3-dimethyl-4-oxoheptyl]

5 tetrahydroxy-5-methyl-2H pyran-2-acetic acid, sodium

6 (参照 2) [EFSA 2008, p10-11]

7 CAS (No. 55721-31-8) (参照 1、2) [Merck Index] [EFSA 2008, p10-11]

8

9 3. 分子式

10 772.99 (参照 1) [Merck Index]

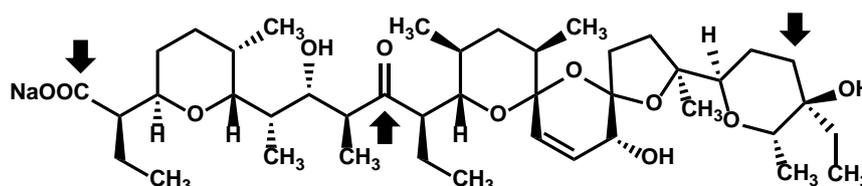
11

12 4. 分子量

13 C₄₂H₆₉NaO₁₁ (参照 1) [Merck Index]

14

15 5. 構造式



21

22 (注) 矢印は、参照 11 で用いた投与物質の ¹⁴C の推定標識部位

23 (参照 2、3、11) [EFSA 2008, p10-11] [食安委評価書, p6]

24

25 7. 使用目的及び使用状況

26 サリノマイシンは、1968年に科研化学株式会社（現 科研製薬株式会社）によって発

27 見された *Streptomyces albus* の培養液から得られるポリエーテル系のイオノフォア抗

28 生物質であり、抗コクシジウム剤である。一般に、ナトリウム塩として使用される。（参

29 照 2、4、5、6、7） [EFSA 2008, p1, p10] [メーカー資料 I, 概要] [メーカー資料 III, 概要及び抄録]

30 [追加資料 1 概要] [追加資料 3, 概要、抄録 p1]

31 海外では、サリノマイシンナトリウム（以下「サリノマイシン Na」という。）は、抗

32 コクシジウムを目的に、飼料添加物又は動物用医薬品として世界的に広く使用されてい

33 る。EU では、飼料添加物として、抗コクシジウムの目的に鶏及びウサギに使用されて

34 いる。（参照 2） [EFSA 2008, p6] 米国では、動物用医薬品として、鶏及びウズラに使用さ

35 れている。（参照 8） [FDA]

36 日本では、サリノマイシン Na が飼料添加物として指定されており、鶏及び牛¹に使用

37 される。（参照 9） [農水省令] ヒト用及び動物用医薬品としては使用されていない。

¹ 搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的としてと殺する前 7 日間の牛（生後おおむね 6 月を超えた肥育牛を除く。）、鶏又はうずらに使用してはならない。（参照 9）

1 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照 10)

3 II. 安全性に係る知見の概要

4 本評価書では、EFSA の評価書、飼料添加物指定のための審査用資料等を基に、サリ
5 ノマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

6 検査値等略称は別紙に記載した。

8 1. 薬物動態試験

9 (1) 薬物動態試験 (マウス)

10 ① 単回経口投与

11 a. 吸収・分布及び代謝

12 マウス (ICR 系、雄、~~体重 23~25 g~~ = 2 匹/時点) に、¹⁴C 標識サリノマイシン Na³を
13 単回経口投与 (0.25 mg/匹、溶媒 : 0.3%炭酸水素ナトリウム水溶液 1 mL) し、経時的
14 (投与 15 分後~48 時間後) に検体 (血液、尿、組織、消化管内容物、脂肪及び糞) を
15 採取して放射活性を測定し、サリノマイシンの吸収・分布及び代謝が調べられた。(参照
16 3、11) [食安委評価書] [吸排資料] 宮島専門委員修文

18 a-1. 吸収・分布

19 放射活性濃度及び分布率は消化管内容物で最も高い値を示し、血液中の放射活性は低
20 かった (表 1)。組織では、肝臓、胃及び小腸でやや高い値を示したが、その他の組織、
21 血液及び脂肪では極めて低い値であった。しかし、胆汁を含む胆嚢では分布率は低いが、
22 放射活性は高かった。

23 投与 24 時間後では、肝臓、胆嚢、消化管及び消化管内容物に放射活性が残存するが、
24 その他の組織からはほとんど消失した。投与 48 時間後では肝臓、消化管及び消化管内
25 容物に僅かに放射活性が認められた程度で、その他の組織からは消失した。[食安委評価書
26 p10~11] [吸排資料 p1~4, p7~13, p24]

28 表 1 マウスにおける ¹⁴C 標識サリノマイシンを単回投与後の組織等における放射活性
29 濃度 (dpm/mg) 及び分布率 (%)

組織等	時間 (hr)							
	0.25	0.5	1	2	3	6	24	48
血液	28	39	12	11	10	5	1	0
	0.76	1.10	0.38	0.38	0.27	0.16	0.01	0
肺	35	31	17	11	10	4	2	0
	0.18	0.17	0.09	0.06	0.06	0.02	0.01	0
心臓	32	36	10	11	8	5	1	0
	0.12	0.15	0.04	0.04	0.03	0.02	0	0

² 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 10)

³ ¹⁴C の標識部位は p.7 を参照

肝臓	477 20.44	484 19.28	282 11.51	292 13.11	275 12.99	151 8.06	56 2.99	20 1.16
胆嚢	197 0.06	601 0.24	1,744 0.55	1,047 0.54	1,587 1.24	2,152 1.08	2,578 0.76	4 0
腎臓	58 0.62	54 0.74	12 0.16	13 0.22	12 0.19	6 0.10	3 0.05	0 0
胃	523 3.07	455 3.14	549 3.79	357 3.01	474 3.65	218 2.04	49 0.34	1 0.01
小腸	190 6.01	218 6.20	217 8.85	321 10.71	226 9.00	156 6.51	111 5.56	5 0.32
盲腸	33 0.12	37 0.14	15 0.05	16 0.06	25 0.11	39 0.18	6 0.03	0 0
大腸	26 0.26	45 0.55	15 0.16	17 0.17	18 0.20	37 0.37	9 0.06	0 0
脂肪	60 0.28	209 0.91	64 0.28	118 0.91	88 0.36	47 0.22	4 0.02	1 0
胃内容物	5,916 45.65	1,985 24.11	1,875 25.02	1,817 17.76	2,085 11.32	493 5.20	60 1.30	0 0.01
小腸内容物	606 8.74	592 3.87	2,310 4.96	3,890 11.54	3,972 14.92	953 13.36	5,109 10.74	2 0.05
盲腸内容物	18 0.07	45 0.20	63 0.34	110 0.44	106 0.57	474 2.94	137 0.63	2 0.04
糞	23 — ^a	12 —	48 —	100 —	35 —	2,928 —	259 —	6 —
尿	126 —	60 —	259 —	125 —	250 —	83 —	32 —	1 —

1 上段：放射活性濃度 (dpm/mg) 下段：放射活性の分布率 (投与量に対する%)

2 a：記載なし

3
4 a-2. 代謝

5 放射活性の分布率が比較的高かった肝臓及び消化管内容物の試料を用い、TLCにより
6 経時的に代謝産物が調べられた。

7 肝臓に到達した ¹⁴C 標識サリノマイシンは速やかに代謝され、未変化体のサリノマイ
8 シンが減少して、多数の代謝産物が検出された。体内に吸収されたサリノマイシンは主
9 に肝臓で代謝された後、胆汁を経て小腸内へ排泄されると推定された。

10 消化管内容物については、胃内容物で未変化体のサリノマイシンの割合が高く、代謝
11 産物の種類が少ないが、小腸内容物では未変化体が比較的速やかに消失し、肝臓での代
12 謝に由来する多数の代謝産物が観察され、未変化体は投与 3 時間後には検出されなかつ
13 った。後述の排泄試験で得られた糞では未変化体は全く検出されず、全て代謝産物であつ
14 た。【食安委評価書 p11】 【吸排資料 p5～7、p20～22】

1
2 b. 排泄

3 試験前に一晩絶食させたマウス（ICR系、雌雄各3匹）に、¹⁴C 標識サリノマイシン
4 [Na⁴](#)を単回経口投与（0.25 mg/匹/日、溶媒：0.3%炭酸水素ナトリウム水溶液 1 mL）し、
5 0～6 時間、6～24 時間及び 24～48 時間に排泄された糞、尿及び呼吸を採取して放射活
6 性を測定し、排泄率が調べられた。

7 排泄は、ほとんどが糞からで、糞、尿及び呼吸を合わせた投与量に対する総排泄率は
8 投与後 24 時間後で約 90%であり、48 時間後では雄で 91.54%、雌で 93.72%であった。
9 排泄については、特に雌雄の差は認められなかった。[\(参照 3、11\)](#) [食安委評価書 p11] [吸
10 排資料 p7、p22～23]

11
12 ② 連続経口投与

13 マウス（ICR系、雄、~~体重 23～25 g~~ 2 匹/時点）に非標識サリノマイシン [Na⁵](#)を 1 日
14 1 回 6 日間連続経口投与（0.25 mg/匹/日、溶媒：0.3%炭酸水素ナトリウム水溶液 1 mL）
15 した後、一晩絶食させ、単回投与時と同様に ¹⁴C 標識サリノマイシン [Na](#)（0.25 mg/匹、
16 溶媒：0.3%炭酸水素ナトリウム水溶液 1 mL）を経口投与し、吸収及び分布が調べられ
17 た。[宮島専門委員修文](#)

18 連続経口投与時におけるサリノマイシンの吸収及び分布は、単回投与時とほぼ同様で
19 あった（表 2）。投与 48 時間後では、肝臓、消化管及び消化管内容物に放射活性が僅か
20 にみられたが、その他の臓器からは消失した。肝臓及び消化管内容物での放射活性の減
21 衰速度に単回投与時との差がみられ、全般的に連続投与の減衰速度の方が速かった。こ
22 れは連続投与によって生じる代謝酵素の誘導が関与したものと推定された。上述の単回
23 投与試験及び本試験の結果を踏まえると、組織内消失速度からみてサリノマイシンの半
24 減期は約 4 時間と推定された。[\(参照 3、11\)](#) [食安委評価書 p10～p11] [吸排資料 p4～5、p14
25 ～p19、p24]

26
27 表 2 マウスにおける ¹⁴C 標識サリノマイシンを連続経口投与後の組織等における放射
28 活性濃度（dpm/mg）及び分布率（%）

組織等	時間 (hr)							
	0.25	0.5	1	2	3	6	24	48
血液	33	14	14	7	8	3	0	0
	1.10	0.35	0.37	0.19	0.26	0.08	0	0
肺	52	15	14	6	5	2	0	0
	0.29	0.08	0.08	0.03	0.03	0.01	0	0
心臓	52	14	10	5	5	4	0	0
	0.21	0.07	0.04	0.02	0.02	0.03	0	0
肝臓	305	247	237	159	124	101	22	18

4 ¹⁴C の標識部位は p.7 を参照

5 ¹⁴C の標識部位は p.7 を参照

	14.67	11.75	11.45	6.80	6.47	4.50	1.43	1.21
胆嚢	266	1,762	2,714	1,559	3,152	3,521	16	11
	0.20	1.87	1.07	1.24	2.92	2.81	0	0
腎臓	68	23	15	9	9	3	0	0
	0.87	0.37	0.25	0.16	0.14	0.04	0	0
胃	520	776	557	411	652	647	13	1
	3.28	6.92	4.64 2	3.39	5.52	5.11	0.12	0.01
小腸	174	174	231	246	146	56	25	5
	10.26	9.45	12.65	12.38	7.91	3.21	1.58	0.35
盲腸	28	24	36	20	11	103	3	0
	0.15	0.14	0.15	0.10	0.06	0.47	0.02	0
大腸	32	21	13	10	6	27	3	0
	0.36	0.20	0.13	0.11	0.07	0.31	0.03	0
脂肪	64	52	30	11	8	1	0	0
	0.27	0.42	0.44	0.11	0.12	0.01	0	0
胃内容物	4,621	1,560	1,424	1,535	1,613	449	9	0
	48.06	18.27	8.38	8.81	8.67	0.85	0.10	0
小腸内容物	450	2,664	2,315	4,560	6,537	1,449	24	2
	5.71	6.70	5.40	10.61	29.17	9.64	0.54	0.05
盲腸内容物	23	100	251	161	1,19	4,065	52	3
	0.09	0.29	1.34	0.43	0.30	27.25	0.58	0.04
糞	10	35	47	114	136	1,351	221	5
	—	—	—	—	—	—	—	—
尿	26	80	180	54	1,863	114	3	0
	—	—	—	—	—	—	—	—

1 上段：放射活性濃度 (dpm/mg) 下段：放射活性の分布率 (投与量に対する%)

2 a：記載なし

3

4 (2) 薬物動態試験 (妊娠マウス)

5 妊娠 17 日のマウス (ICR 系、2 匹/時点) に ¹⁴C 標識サリノマイシン ^{Na}6 を経口投与

6 (0.25 mg/匹、溶媒：0.3%炭酸水素ナトリウム水溶液 1 mL) し、体内分布が調べられ

7 た。

8 投与 15 分後では、卵巣、子宮生殖器系組織中に放射活性がみられ、胎盤及び羊水にも

9 放射活性がみられたが、胎児には認められなかった。投与 6 時間後ではこれらの組織及

10 び胎児から放射活性はみられず、生殖器系組織への蓄積及び胎児への移行は認められな

11 かった。(参照 3、11) [食安委評価書 p11] [吸排資料 p5、p20] 宮島専門委員修文

12

⁶ ¹⁴C の標識部位は p.7 を参照

1 (3) 薬物動態試験 (ラット)

2 ① 吸収・分布及び代謝

3 ラット (Wistar 系、雄、~~体重 230~250 g~~、2 匹/時点) に、¹⁴C 標識サリノマイシン
4 Na⁷を単回経口投与 (1.5 mg/匹、溶媒 : 0.3%炭酸水素ナトリウム水溶液 5 mL) し、経
5 時的 (投与 15 分後~48 時間後) に検体 (血液、尿、組織及び消化管内容物) を採取し
6 て放射活性を測定し、サリノマイシンの吸収・分布及び代謝が調べられた。(参照 3、11)

7 [食安委評価書] [吸排資料] 宮島専門委員修文

8 a. 吸収・分布

9 放射活性の強度及び分布率は、マウスの場合と同様に消化管内容物で最も高く、血液
10 中の放射活性も低かった。投与後 6 時間以内の組織では、肝臓で 12.40~23.09%とやや
11 高く、胃及び小腸で数%の値を示したが、その他の組織及び血液では極めて低い値であ
12 った。

13 投与 24 時間後では肝臓、小腸、胃内容物及び小腸消化管内容物に放射活性が
14 0.84~3.00%残存していたが、その他の組織からはほとんど消失した。投与 48 時間後で
15 は、肝臓、小腸、胃内容物及び小腸内容物のみに 0.05%未満ながら僅かに放射活性が認
16 められた程度で蓄積はなかった。 [食安委評価書 p11~12] [吸排資料 p25~30、p35] 宮島專

17 門委員修文

19 b. 代謝

20 放射活性の分布率が比較的高かった肝臓及び消化管内容物の試料を用い、TLC により
21 経時的に代謝産物が調べられた。

22 肝臓に到達した ¹⁴C 標識サリノマイシンは代謝されて、5~6 種類の代謝産物が主に検
23 出されたが、未変化体も認められた。胃内容物では未変化体サリノマイシンがマウスに
24 投与した場合より長く残存し、主な代謝産物は 1 種類であった。小腸内容物でも未変化
25 体がマウスより長く残存したが、胃及び肝臓での代謝に由来すると考えられる多数の代
26 謝産物が検出された。後述の排泄試験で得られた糞では未変化体が僅かに検出されたが、
27 放射活性の大部分は代謝産物によるものであった。

28 従って、投与された ¹⁴C 標識サリノマイシンは主に消化管及び肝臓で代謝された後に
29 胆汁中に排泄され、最終的に糞中に排泄されて、その他の臓器、組織での吸収、分布、
30 代謝及び蓄積はほとんどないものと推定された。 [食安委評価書 p12] [吸排資料 p26、p30~
31 32、p35]

33 ② 排泄

34 a. 糞、尿及び呼気中への排泄

35 ラット (Wistar 系、雄、体重 230~250 g、2 匹) に ¹⁴C 標識サリノマイシン Na⁸を単
36 回経口投与 (1.5 mg/匹、溶媒 : 0.3%炭酸水素ナトリウム水溶液 5 mL) し、0~24 時間、
37 24~48 時間及び 48~72 時間に排泄された糞、尿及び呼気を採取して放射活性を測定

7 ¹⁴C の標識部位は p.7 を参照

8 ¹⁴C の標識部位は p.7 を参照

1 し、排泄率が調べられた。

2 排泄はほとんどが糞からで、総投与量の 90.71%が投与後 72 時間までに糞中に排泄さ
3 れ、尿及び呼気による排泄は 5%程度であった。(参照 3、11) [食安委評価書 p12] [吸排資料
4 p26、p32~33、p35]

6 b. 胆汁中への排泄

7 胆管にポリエチレンチューブを挿入したラット (Wistar 系、雄、~~体重 350g~~) を用い、
8 ¹⁴C 標識サリノマイシン ~~Na⁹~~ を単回経口投与 (1.5 mg/匹、溶媒 : 0.3%炭酸水素ナトリウ
9 ム水溶液 5 mL) して経時的に胆汁を採集し、放射活性を測定して胆汁中への排泄が調
10 べられた。[宮島専門委員修文]

11 排泄速度は比較的穏やかであり、投与後 48 時間までの 投与量に対する 総排泄率は
12 30.5%であった。(参照 3、11) [食安委評価書 p12] [吸排資料 p26、p32~33、p35]

14 (4) 薬物動態試験 (マウス及びラット)

15 マウス及びラットに ¹⁴C 標識サリノマイシンを強制経口投与 (マウス : 10 mg/kg 体重
16 /日、ラット : 6 mg/kg 体重/日) し、投与 15 及び 30 分後並びに 1、2、3、6、24 及び 48
17 時間後に 試料を採取し安楽死させた。尿、糞、胆汁及び呼気中の放射活性が測定され、
18 二次元の TLC により代謝物が分離された。主な結果は以下のとおりであった。[宮島
19 専門委員修文]

- 20 ① マウス及びラットにおける排泄率はほぼ同様で、投与 48 時間後ではそれぞれ投与
21 量の 87%及び 91%が糞中に排泄され、2.6%及び 2.7%が尿中に、呼気には 3%が排
22 泄された。
- 23 ② ラットでは、かなりの胆汁排泄 (48 時間以内に 31%) がみられ、サリノマイシン
24 は大量に吸収されることが示された。
- 25 ③ マウス及びラットの排泄物及び肝臓から分離された代謝物の総体的なパターンの
26 解析から、総残留に占める未変化のサリノマイシンの割合は非常に小さく、24 時間
27 後には検出不能となることが示された。さらに、多数の代謝物が胆汁、排泄物及び
28 肝臓にみられた。
- 29 ④ 用いた TLC 法の限界から、分離された代謝物の厳密な対応を確認できなかった。
30 それゆえ、マウス、ラット及び鶏における代謝プロフィールの類似性については結
31 論できなかった。

32
33 しかし、ラットにおけるサリノマイシン代謝物に関する 以前の 報告では、糞から分離
34 された主要代謝物は、鶏で既に同定された 5,15-ジヒドロキシサリノマイシンと HPLC
35 上で同じ挙動を示し、同様の質量スペクトルを有することが示された。それゆえ、EFSA
36 の「動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル」(FEEDAP パ
37 ネル) は、鶏とラット/マウスのサリノマイシンの代謝経路には少なくともある程度の共
38 通性が存在すると判断した。(参照 12、13) [EFSA 2004a, p22][EFSA 2004c, p21]

⁹ ¹⁴C の標識部位は p.7 を参照

【宮島専門委員コメント】

（「以前の報告」について）

そのままの訳を載せていますが、記載するのであれば、報告の内容について、別の場所にきちんと書いた方が良いと思います。元の報告を確認することができますでしょうか。参照 12、13 からの引用と考えれば、「以前の」を削除でも構いません。

【事務局より】

元の資料を確認することは困難です。参照 12 及び 13 から引用して記載したということで、「以前の」を削除しました。

2

3 (6) 薬物動態試験（牛）

4 牛（品種、性別及び頭数不明）に ^{14}C 標識サリノマイシン Na を経口投与（0.9 mg/kg
5 体重/日）し、組織中のサリノマイシンの総放射活性濃度が測定された。

6 腎臓、筋肉及び脂肪中では、いずれも定量限界（59 ng eq/g）未満であった。肝臓では
7 最終投与 12 時間後及び 36 時間後に検出され、サリノマイシン当量の平均値でそれぞれ
8 2,263 ng eq/g 及び 1,548 ng eq/g であった。（参照 2） [EFSA 2008, p29]

9

10 (7) 薬物動態試験（豚）

11 豚にサリノマイシンを経口投与すると、迅速かつ効率的に吸収された。

12 標識サリノマイシンの豚への経口投与後（品種、性別及び頭数不明）には、放射活性
13 の平均 83.5%が糞中に排泄され、未変化体のサリノマイシンはほとんど存在しなかった。
14 投与量の約 2.1%は尿中に排泄された。

15 投与 4 日後の肝臓中の総残留放射活性濃度は 100 ng eq/g であり、筋肉、腎臓~~臓~~及び
16 脂肪中では検出限界（10 ng eq/g）未満であった。 [宮島専門委員修文]

17 豚の胆汁は主にジ - 及びトリ - ヒドロキシル化誘導体を含むが、肝臓はさらに他のヒ
18 ドロキシル化誘導体としてウサギの肝臓にも見られるモノヒドロキシ誘導体が顕著にみ
19 られた。

20 豚への単回投与 12 時間後では、投与量の 71~88%が消化管にみられ、臓器では肝臓
21 のみに放射活性が検出された。

22 反復投与試験投与（投与量及び投与期間不明）試験では、放射化学的分析法（検出限
23 界 0.01 µg eq/g）により測定され、最終投与 8 時間後の肝臓で 1.5 µg eq/g の残留がみら
24 れた。最終投与 12 時間後では 0.4 µg eq/g（モノヒドロキシサリノマイシンはみられず、
25 ジ - 及びトリ - ヒドロキシサリノマイシンのみ存在）に減少し、24 時間後及び 60 時間
26 後ではそれぞれ 0.2 及び 0.06 µg eq/g であった。 [宮島専門委員修文]

27 ~~なお、本試験の投与量と試験期間の記載はなく、不明であった。~~（参照 2） [EFSA 2008,
28 p28] [宮島専門委員修文]

29

30 豚（品種、性別及び頭数不明）にサリノマイシンを 29 日間混餌投与（41 ppm）した
31 後、 ^{14}C 標識サリノマイシンを 12 時間間隔で 8 日間混餌投与（41 ppm）した試験では、

1 上記試験と同様の結果が得られた。

2 ¹⁴C 標識サリノマイシンの最終投与 8 時間後の総残留放射活性濃度は、腎臓、脂肪及
3 び筋肉で定量限界 (5 ng eq/g) 未満であったが、肝臓では 1,800 ng eq/g であった。

4 肝臓中の未変化体のサリノマイシンは、肝臓の全試料において総残留放射活性濃度の
5 1%未満であった。豚では、サリノマイシンは大部分代謝され、肝臓中に多数の代謝物を
6 生じた。~~それらは同定されなかった、又はマーカ化合物として使用するには十分な量~~
7 ~~ではなかった。~~肝臓中の総残留の約 15~20%は組織に結合していた。豚の肝臓抽出物中
8 のイオノフォア活性は、当量のサリノマイシンの 10%であった。(参照 2) [EFSA 2008,
9 p29] 宮島専門委員修文

10 (8) 薬物動態試験 (ウサギ)

11 ウサギに ¹⁴C 標識サリノマイシンを経口投与 (投与量不明) したところ、迅速かつ広
12 範囲に吸収された。排泄は主に糞 (3~8 日までの間に 56~80%) を介して行われ、尿
13 からは、~~僅かに~~ 8~15%が回収された。呼気には、標識物質はみられなかった。サリノ
14 マイシン代謝物は急速に胆汁中に出現したことから、腸肝循環が想定された。宮島専門
15 委員修文

16 15 日間経口投与試験では、放射標識したサリノマイシンは投与開始 24 時間後までに
17 放射標識したサリノマイシンは最大組織中濃度に到達した。

18 サリノマイシンは、肝臓で代謝されて多くの代謝物を生じ、主にモノ -、ジ - 及びトリ
19 - ヒドロキシル化誘導体が生じるが、親化合物のサリノマイシンは胆汁中に検出され
20 なかった。肝臓で最大残留量がみられ、最高値は ~~4,000ng eq/g~~ ~~4 µg eq/kg~~ であった。標
21 識サリノマイシンは、腎臓、脂肪、筋肉及び腸壁からも検出された。最大認可用量では、
22 投与後 48 時間以内に、肝臓を除いて組織中濃度が検出限界 (10 ng eq/g) 以下に低下し
23 た。宮島専門委員修文

24 肝臓の主要なサリノマイシン代謝物 4 種類のうち、3 種類は最終投与 24 時間後には
25 検出されなかった (検出限界 10 ng eq/g)。モノヒドロキシサリノマイシン濃度は、最終
26 投与 12 日後も 290 ng eq/g であった。

27 サリノマイシンを最大認可用量で混餌投与 (20 ppm) した残留試験では、残留は肝臓
28 のみにみられ、約 4,000 ng eq/g (休薬 0 日) から 2,200 ng eq/g (休薬 2 日)、1,300 ng
29 eq/g (休薬 8 日) 及び 290 ng eq/g (休薬 12 日) に低下した。~~いくつかの代謝物の消失~~
30 ~~が非常に遅いというのは、親水性化合物ではあまり一般的ではなく、この残留物の本質~~
31 ~~又は起源について疑問が提起された。~~(参照 2、14) [EFSA 2008, p27] [EC 1992, p5] 宮
32 島専門委員修文

33 (9) 薬物動態試験 (鶏) ①

34 試験前に一晩絶食させた鶏 (肉用種、雄、約 3 週齢、~~体重 300~380 g~~、2 羽/時点)
35 に、¹⁴C 標識サリノマイシン ^{Na}10 を単回経口投与 (1.14 mg/羽、飼料に混ぜてカプセル
36 に充填したもの) し、経時的に検体 (血液、組織及び消化管内容物) を採取して放射活
37
38

¹⁰ ¹⁴C の標識部位は p.7 を参照

性を測定し、薬物動態試験が実施された。(参照 11) [吸排資料] 宮島専門委員修文

① 吸収・分布

放射活性の強度及び分布率は、マウス、ラットの場合と同様に消化管内容物で最も高かった。臓器では肝臓、胃及び小腸でやや高い値を示したが、その他の臓器、血液、胸筋及び脂肪では極めて低い値であった。

投与 24 時間後では胆汁及び消化管内容物に放射活性が残存していたが、その他の組織からはほとんど消失した。48 時間では胆汁及び盲腸内容物に微量の放射活性が認められた程度で蓄積はなかった。[吸排資料 p36~41、p46]

② 代謝

放射活性の分布率が比較的高かった肝臓、胆汁、消化管内容物及び糞尿の試料を用い、TLC により経時的に代謝産物が調べられた。

胃内容物には、マウス、ラットの場合と異なり、投与後初期から代謝産物の種類が多く、未変化体サリノマイシンの経時的減少とともに、さらに代謝産物の種類が増え強度の強いスポットが検出されるようになった。小腸内容物では、未変化体が投与後初期から認められ、6 時間後でもなお残存していた。未変化体は盲腸内容物及び糞尿中にも検出された。これらの結果は、鶏ではマウス及びラットに比べて小腸内容物の胃内への逆流現象が著しかったことによると考えられた。

肝臓に到達した ^{14}C 標識サリノマイシンは速やかに代謝され、その代謝産物は胆汁により小腸へ排泄された。[吸排資料 p37、p42~44、p46、p49]

③ 排泄 (糞尿及び呼吸)

鶏 (肉用種、雄、約 3 週齢、~~体重 300~380 g~~ = 2 羽) に、 ^{14}C 標識サリノマイシン Na^{11} を単回経口投与 (1.14 mg/羽、飼料に混ぜてカプセルに充填したもの) し、糞、尿及び呼吸への排泄が調べられた。なお、糞尿については、まとめて分析した。 [宮島専門委員修文]

排泄は主に糞及び尿から行われたが、消化管内容物の放射活性の分布から、ほとんどが糞中と考えられた。呼吸への排泄は僅かであった。糞、尿及び呼吸を合わせた総排泄率は投与 48 時間後までで 94.63%、72 時間後までで 97.03% であり、投与された ^{14}C 標識サリノマイシンの大部分が体外に排泄された。[吸排資料 p37、p44~46]

④ 代謝物

a. 胃内容物中の代謝物

胃内容物中に未変化体サリノマイシン及び多種類の代謝物がみられたことから、代謝物の安全性について検討された。

サリノマイシンは酸性側で不安定であることから、これらの代謝産物は胃内の塩酸により変化を受けたものと推定し、 ^{14}C 標識サリノマイシンの 0.1 N 塩酸 20%メタノール水溶液を 37°C30 分処理して TLC を行に用い、これを鶏の胃内内容物の TLC パターン

¹¹ ^{14}C の標識部位は p.7 を参照

1 と比較した。両パターンはほぼ一致し、代謝産物の大部分は胃内塩酸により変化したと
2 考えられた。[宮島専門委員修文]

3 次に、非標識サリノマイシンを塩酸酸性によって TLC 上に未変化体が検出されなく
4 なるまで分解し、中和後濃縮乾固した試料を用い、各種微生物に対する抗菌力試験及び
5 急性毒性試験が実施された。塩酸酸性分解物では、サリノマイシン感受性の *Bacillus*
6 *subtilis*、*Staphylococcus aureus*、*Micrococcus flavus* 等に対する抗菌活性はほとんど
7 失われた。

8 マウスへの経口投与による急性毒性試験では、塩酸酸性分解物の LD₅₀ は 700 mg/kg
9 以上であり、未変化体サリノマイシンの LD₅₀ (70 mg/kg) に比べ、急性毒性の顕著な低
10 下がみられた。[吸排資 p47~48]

11 b. 肝臓中の代謝産物

12 鶏及びマウスの肝ホモジネートを用いて *in vitro* 試験によるサリノマイシン代謝物の
13 安全性の検討が試みられた。マウスでは代謝産物の生成がみられたが、鶏では酵素反応
14 が進まなかったこと、また代謝物のみを量的に単離することが困難であったことから、
15 肝臓中の代謝物の安全性について検討できなかった。[吸排資 p48]

16 c. 糞尿中の代謝産物

17 最終的に代謝産物の大部分が排泄される糞尿を集め、代謝産物の安全性について検討
18 された。

19 鶏 (50 羽) に非標識サリノマイシンを経口投与 (2 mg/羽、カプセル) し、投与後 72
20 時間までの糞尿を集めて、糞尿中の代謝産物を分画し、濃縮乾固して得られた試料を用
21 いて抗菌力試験及び急性毒性試験が実施された。

22 その結果、サリノマイシン感受性の *B. subtilis*、*S. aureus*、*M. flavus* 等に対する抗
23 菌活性はほとんど失われていた。

24 マウスへの経口投与による急性毒性試験では、代謝産物の分画の LD₅₀ は 1,000 mg/kg
25 以上であり、未変化体サリノマイシンに比べ、急性毒性の顕著な低下がみられた。[吸排
26 資 p49]

27 (10) 薬物動態試験 (鶏) ②

28 鶏 (品種、性別及び羽数不明) を用いたサリノマイシンの経口及び静脈内投与による
29 単回投与 (20 mg/kg 体重) 試験では、吸収相の半減期は 0.2 時間、消失相の半減期は 2
30 時間であった。バイオアビリティは 73%であった。サリノマイシンの動態は、2 コン
31 パートメントオープンモデルで説明され、定常状態での Vd は 3.3 L/kg であり、全身ク
32 リアランスは 27.4 mL/kg/分であった。

33 経口投与後の血清中 C_{max} は 2.48 mg/L で、T_{max} は 30 分であった。サリノマイシンは
34 投与 1 日後には血清中には検出されなかった。

35 サリノマイシンは、調べた全ての組織で経口投与 2 時間後に最高濃度に到達し、肝臓、
36 腎臓、筋肉、脂肪、心臓及び皮膚においてそれぞれ、2,300、2,100、1,900、1,650、1,300
37 及び 90 µg/g であった。サリノマイシンの残留は、肝臓 (100 ng/g) を除き、投与 48 時

1 間後の組織からは検出されなかった（定量限界 100 ng/g）。投与 72 時間後までには、サ
2 リノマイシンは完全に消失した。

3 2 週間混餌投与（60 ppm）後のサリノマイシンの組織分布には、違いがみられ、血清
4 及び組織中濃度は、単回経口投与（20 mg/kg 体重）試験の場合よりも低かった。最終投
5 与 2 時間後に最高濃度に到達し、肝臓、脂肪、心臓、筋肉、腎臓及び皮膚においてそれ
6 ぞれ、1,100、900、700、670、670 及び 380 ~~ng/gµg/kg~~ であった。最終投与 48 時間後
7 には、いずれの組織からも残留は検出されなかった。（参照 2） [EFSA 2008, p26]

8
9 鶏（肉用種、雄、40 羽）に非標識サリノマイシンを 14 日間混餌投与（60 ppm）した。
10 血漿中からの消失は迅速で、最終投与後 48 時間以内に ELISA 法で検出限界（0.16 ng/g）
11 未満に低下した。筋肉及び肝臓中のサリノマイシン濃度は、最終投与日にそれぞれ約 2.5
12 及び 14 ng/g であった。筋肉では最終投与 2 日後に、肝臓では最終投与 4 日後に消失し
13 た（検出限界 0.3 ng/g）。（参照 2） [EFSA 2008, p26]

14
15 鶏（品種、性別及び羽数不明）に ¹⁴C 標識サリノマイシンを 1 日 2 回、7 日間経口投
16 与（70 ppm 混餌投与に相当）し、鶏組織中の総残留放射活性及び未変化体のサリノマ
17 イシンを測定した。最終投与後 3 日間で最も総残留放射活性濃度（サリノマイシン当量
18 として）が高かった組織は肝臓であり、続いて腎臓、皮膚/脂肪及び筋肉であった。未変
19 化体のサリノマイシンは、組織中残留のうち極少量で急速に消失する画分であり、最終
20 投与後 12 時間以内に、肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪中でそれぞれ 1、2 及び 5 ng/g に減少
21 した。~~腎臓は、定量~~（参照 2） [EFSA 2008, p26-27] 宮島専門委員修文

22 23 (1 1) 代謝試験（マウス、ラット及び鶏）

24 ¹⁴C 標識サリノマイシンを用い、マウス、ラット及び鶏の生体内代謝産物を TLC 二次
25 元展開で検討したところ、22 種類の物質が検出された。これらの代謝部位は、胃、腸及
26 び肝臓であると推定された。胃内代謝産物 4 種類のうち、量的に多くみられた 3 種類は
27 サリノマイシンが胃酸により分解され開環したサリノマイシンの変化体であると推定さ
28 れた。（参照 4） [メーカー資料 I, 抄録, p17]

29 30 (1 2) 鶏における代謝

31 サリノマイシンは鶏では大部分が代謝され、未変化のサリノマイシンは排泄物中の総
32 残留放射活性に占める割合は極めて少ない。20 種類以上の代謝産物が排泄物から分離同
33 定され、それらの代謝物はいずれも、サリノマイシン由来化合物の合計の 10%未満であ
34 る。モノ -、ジ - 及びトリ - ヒドロキシサリノマイシン並びにケト誘導体が酸化的代謝
35 経路によって産生される。組織中の代謝物についても、排泄物中の代謝物と定性的に同
36 様なプロフィールが得られるが、代謝物の割合は異なり、肝臓ではモノヒドロキシ代謝
37 物の割合が高く、排泄物ではトリヒドロキシ代謝物の割合が高い。これらの代謝物は、
38 それぞれ組織中の総放射活性の 10%未満である。組織中残留物のかなりの部分は抽出さ
39 れないが、このことは特に筋肉及び脂肪中の残留で顕著である。¹⁴C 標識サリノマイシ
40 ンの脱炭酸は、限定的であるが有意に起こり、標識脂肪酸（及びおそらくタンパク質も）

1 が産生される。(参照 2、15) [EFSA 2008, p27] [EFSA 2006, p4]また、未変化体のサリノ
 2 マイシン Na は、性別に関わらず排泄物中の総放射活性の 10%未満 (代謝プロフィール
 3 から推定~~定~~) と報告されている。(参照 15) [EFSA 2006, p4~5]

4
 5 鶏の肝臓から抽出された全てのサリノマイシン代謝物のイオノフォア活性は、サリノ
 6 マイシンの約 20%である。(参照 2) [EFSA 2008, p27]

7
 8 **2. 残留試験**

9 **(1) 残留試験 (牛)**

10 牛への混餌投与による残留試験が 2 試験実施された。

11 一つ目の試験では、牛 (ホルスタイン種、去勢雄、約 8 か月齢、1 頭/時点) にサリノ
 12 マイシン Na を 90 日間混餌投与 (サリノマイシン Na として 0、15、30、60 又は 120
 13 ppm) し、投与期間中並びに最終投与 0、1、3 及び 5 日後の組織 (肝臓、腎臓、脂肪、
 14 小腸及び筋肉) 中のサリノマイシン残留濃度をバイオアッセイ (検出限界 0.02 µg/g) に
 15 より測定した。[メーカー資料 IV (i), (ii)]

16 ~~二つ~~つ目の試験では、牛 (ホルスタイン種、去勢雄、約 8 か月齢、1 頭/時点) にサリ
 17 ノマイシン Na を 90 日間混餌投与 (サリノマイシン Na として 0、15、30、60 又は 90)
 18 し、投与期間中並びに最終投与 1、3 及び 5 日後の組織 (肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び筋
 19 肉) 中のサリノマイシン残留濃度をバイオアッセイ (検出限界 0.02 µg/g) により測定し
 20 た。[15 ppm 以外の試験：メーカー資料 IV (iii) p1~28、p39~49、15 ppm の試験：メーカー資料
 21 IV (iii) p29~38、p39~49] 荒川専門委員修文

22 両試験における肝臓及び小腸の結果を表 3 に示した。いずれの試験においても最終投
 23 与 1 日後には肝臓及び小腸でサリノマイシンの残留がみられたが、最終投与 3 日後以降
 24 には両組織ともに検出限界 (0.02 µg/g) 未満となった。腎臓及び筋肉では、投与期間中
 25 及び投与終了後ともに検出限界未満であった。脂肪では、60 ppm 投与群の投与開始 60
 26 日後の試料の一部 (試験 2 の 1 施設のデータ) に残留 (0.04 µg/g) がみられたが、その
 27 他は全て検出限界未満であった。(参照 5、16) [メーカー資料 III 概要及び抄録 p21~23] [メ
 28 ーカー資料 IV (i), (ii), (iii)],

29
 30 表 3 牛におけるサリノマイシンナトリウム 90 日間混餌投与試験における組織中濃度
 31 (µg/g) ^a

試 験	組 織	投与量 ^b (ppm)	投与開始後日数 (日)			最終投与後日数 (日)			
			30	60	90 ^c	0	1	3	5
1	肝 臓	15	—	0.04	—	0.03	ND<0.02	ND<0.02	—
			—	0.06 (0.05) ^{d,e}	—	0.04 (0.04)	ND	ND	—
		30	—	0.19	—	0.06	0.08	ND<0.02	ND<0.02
			—	0.16 (0.18)	—	0.09 (0.08)	0.09 (0.09)	ND	ND

2		60 ^d	0.19 0.25 (0.22)	0.39 0.42 (0.41)	0.19 0.20 (0.20)	0.31 0.32 (0.32)	0.12 0.13 (0.13)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	
		120	—	0.74 0.85 (0.80)	—	0.59 0.74 (0.67)	0.28 0.48 (0.38)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	
		小腸	15	—	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	—	<u>ND<0.02</u> 0.02	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	—
			30	—	<u>ND<0.02</u> 0.02	—	0.21 0.14 (0.18)	0.05 0.02 (0.04)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>
	60		<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	0.47 0.36 (0.42)	0.35 0.15 (0.25)	0.03 0.06 (0.05)	<u>ND<0.02</u> <u>ND<0.02</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	
	120		—	0.11 0.04 (0.08)	—	0.09 0.16 (0.13)	0.09 0.06 (0.08)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	
	肝臟	15	—	0.04 0.08 (0.06)	—	0.08 0.07 (0.08)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	
		30	—	0.10 0.12 (0.11)	—	0.08 0.10 (0.09)	0.05 0.04 (0.05)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	
		60	—	0.26 0.34 (0.30)	—	0.22 0.28 (0.25)	0.08 0.10 (0.09)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	
		90	—	0.34 0.48 (0.41)	—	0.35 0.37 (0.36)	0.14 0.18 (0.16)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	
		小腸	15	—	0.18 0.10 (0.14)	—	0.11 0.05 (0.08)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>
			30	—	0.16 0.04 (0.10)	—	0.06 0.02 (0.04)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>
			60	—	0.34 0.25 (0.30)	—	0.24 0.23 (0.24)	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>	<u>ND<0.02</u> <u>ND</u>
			90	—	0.32	—	0.04	<u>ND<0.02</u>	<u>ND<0.02</u>	<u>ND<0.02</u>

				0.16 (0.24)		ND<0.02	ND	ND	ND
--	--	--	--	----------------	--	---------	----	----	----

- 1 n=1 ND: 検出限界 (0.02 μg/g) 未満 —: 採取せず
2 a: ~~各試験の~~分析は複数 2施設で実施したことから、各~~施設の~~分析値及びその平均値を示した。
3 b: サリノマイシン Na としての投与量 ~~← 2 施設の分析値の平均値~~
4 ~~ca~~: 投与開始 90 日後の試料は最終投与直後に、最終投与 0 日後の試料は最終投与 2 時間後に採材
5 d: 分析値の平均値 宮島専門委員修文
6

【宮島専門委員コメント】

表 3、7、8 及び 9 における記載を揃えて、本評価書案において統一するとよいと思います。(例えば、「<0.02」や定量限界未満を「ND」に、「測定せず」を「—」にする、等)

- 7
8 牛 (交雑種、3 頭 (雌雄の性比 2 : 1、採取時点毎に交互)/時点、~~体重約 370 kg~~) にサリ
9 ノマイシン Na を 21 日間混餌投与 (100 mg/頭/日) し、最終投与 0、6、24 及び 48 時間
10 後の組織 (肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉) を採取して組織中残留濃度をバイオオートグラフ
11 ーにより測定した。 宮島専門委員修文
12 最終投与 0 時間後に、3 例中 1 例の肝臓 (0.1 μg/g) を除き、全ての組織で検出限界 (0.1
13 μg/g) 未満であった。肝臓においても、最終投与 6 時間後には、全例で検出限界未満とな
14 った。 なお、本試験の分析法における添加回収率を表 4 に示した。 (参照 5、16) [メーカー
15 資料 III 概要及び抄録] [メーカー資料 IV (iv)]、[メーカー資料 IV (v)]
16
17

表 4 牛の組織におけるサリノマイシンの添加回収率 (%)

<u>組織</u>	<u>添加回収率 (%)</u>
<u>肝臓</u>	<u>65 ± 24</u>
<u>腎臓</u>	<u>56 ± 7</u>
<u>脂肪</u>	<u>55 ± 9</u>
<u>筋肉</u>	<u>98 ± 19</u>

- 18 n: 肝臓 19、腎臓及び脂肪 7、筋肉 13
19 平均 ± 標準偏差
20

【事務局より】

本試験の分析法における添加回収率が高くありません。
メーカー資料 IV の(iv)の「牛の可食部組織中のサリノマイシンの定量法」 p1
メーカー資料 IV の(v)の p9 の表 4
本試験は記載を削除したほうがよいかご検討お願いいたします。

【荒川専門委員コメント】

添加回収率が低いとはいえ、実験で得られたデータとして、記載しても良いと思いま
す。

【山中専門委員コメント】

この試験は被験牛が最も体重が大きく、元資料では「出荷体重の牛」としています。この剤は肥育期の牛に長期に用いる可能性があるものなので、出荷直前でも速やかに排泄され、残留しない可能性が高いことを示す本試験は意義があると思います。参考資料とすると、削除はしない方がいいのではないのでしょうか。筋肉の回収率は通常の範囲ですし、脂肪、腎臓の回収率は低いですが SD の範囲が大きくなり、再現性があると考えられます。

【宮島専門委員コメント】

確かに回収率がそれほど高くない組織もあるようです。他の牛を用いた残留試験の結果と矛盾はないので、そのまま残しても良いのではないかと思います。

【佐々木専門委員コメント】

表示の残留値データは回収率で補正しているのでしょうか？回収率で補正しているのであれば、回収率を記載しておけば、低い回収率のデータなのだと思って判断するので削除よりは有益かと思います。補正していない場合は、回収率 60%未滿は受け入れないとか、あるいは許容するバラつきの目安などがありますか？

【事務局より】

参照資料 16 (メーカー資料 IV (iv) の p6) に残留濃度の計算式が記載されており、添加回収率で補正していました。また、参照資料 16 から、添加回収率の表を追記しました。

1
2 子牛 (ホルスタイン種、3 か月齢、雄 2 頭/時点、~~体重 110~130 kg~~) にサリノマイシン
3 **Na** を 103 日間混餌投与 (20 ppm (力価)) し、最終投与 0 (最終投与 2 時間後)、1 及び 2
4 日後の血清及び組織 (肝臓、腎臓、小腸、脂肪及び筋肉) を採取してバイオアッセイによ
5 り残留濃度を測定した。宮島専門委員修文

6 全時点の全試料で検出限界 (0.02 µg/g) 未滿であった。(参照 17、18) [メーカー資料 VII]、
7 [メーカー資料 VI, 概要, 抄録 p11]

8
9 (2) 残留試験 (乳汁)

10 サリノマイシンの乳中移行の可能性については情報がない。(参照 2) [EFSA 2008, p29]

11
12 (3) 残留試験 (鶏)

13 鶏 (肉用種、雌雄各 3~5 羽/時点/投与群 (最終投与 0 時間後のみ 5 羽/群)、雌雄各 5
14 羽/対照群) にサリノマイシン **Na** (874 µg(力価)/g) を初生時から 8 週齢まで 56 日間混
15 餌投与 (0~3 週齢までは 20、30 又は 40 ppm、その後 8 週齢までそれぞれ 50、75 又
16 は 100 ppm に増量) し、最終投与 0、12、24、48、72、96 及び 120 時間後の血液、組
17 織及び消化管内容物を採取してバイオアッセイ (検出限界 0.02 µg/g) により残留濃度を
18 測定した。

1 結果を表 54 に示した。血液及び臓器では、いずれの投与群においても最終投与 12 時
 2 間後以降には検出されなかった。腹腔内脂肪では、投与群 3 (40→100 ppm 投与群) で
 3 最終投与 12 時間後まで検出されたが、24 時間後以降には検出されなかった。消化管内
 4 内容物については、投与群 1 (20→50 ppm 投与群) で最終投与 12 時間後まで、投与群 2
 5 (30→75 ppm 投与群) 及び 3 では最終投与 24 時間後まで検出され、48 時間後以降に
 6 は検出されなかった。(参照 4、19) [メーカー資料 I 抄録、p18] [メーカー資料 II (i)、

7

8 表 54 鶏におけるサリノマイシンを 56 日間混餌投与後の血液、組織及び消化管内容物中
 9 残留濃度 (µg/g)

投与群 (混餌濃度)		1 (20 ^a →50 ^b ppm)			2 (30 ^a →75 ^b ppm)				3 (40 ^a →100 ^b ppm)				
試料		最終投与後時間 (h)											
		0	12	24	0	12	24	48	0	12	24	48	
血液	雌	ND	ND	—	ND	ND	—	—	ND	ND	—	—	
	雄	ND	ND	—	ND	ND	—	—	ND	ND	—	—	
肝臓	雌	ND	ND	—	ND	ND	—	—	0.03	ND	ND	—	
	雄	ND	ND	—	ND	ND	—	—	0.04	ND	ND	—	
腎臓	雌	ND	ND	—	ND	ND	—	—	ND	ND	ND	—	
	雄	ND	ND	—	ND	ND	—	—	0.03	ND	ND	—	
心臓	雌	ND	ND	—	ND	ND	—	—	ND	ND	—	—	
	雄	ND	ND	—	ND	ND	—	—	ND	ND	—	—	
胸筋	雌	ND	ND	—	ND	ND	—	—	ND	ND	—	—	
	雄	ND	ND	—	ND	ND	—	—	ND	ND	—	—	
腹腔内脂肪	雌	0.03	ND	ND	0.06	ND	ND	—	0.09	0.04	ND	ND	
	雄	0.04	ND	ND	0.05	ND	ND	—	0.08	0.03	ND	ND	
そのう	雌	0.12	ND	ND	0.10	ND	ND	—	2.28	ND	ND	—	
	雄	0.28	ND	ND	0.12	ND	ND	—	1.09	ND	ND	—	
食道	雌	0.17	ND	ND	0.14	ND	ND	—	0.29	ND	ND	—	
	雄	0.37	ND	ND	0.24	ND	ND	—	0.23	ND	ND	—	
筋胃	雌	ND	ND	—	ND	ND	—	—	0.17	ND	ND	—	
	雄	ND	ND	—	ND	ND	—	—	0.14	ND	ND	—	
小腸下部	雌	ND	ND	—	ND	ND	—	—	0.06	ND	ND	—	
	雄	ND	ND	—	ND	ND	—	—	0.03	ND	ND	—	
そのう 内容物	雌	1.20	ND	ND	1.73	ND	ND	ND	2.62	ND	ND	—	
	雄	1.64	ND	ND	1.89	2.90	ND	ND	2.36	ND	ND	—	
筋胃 内容物	雌	0.20	0.14	ND	0.31	0.12	0.10	ND	0.45	0.21	0.13	ND	
	雄	0.19	0.21	ND	0.39	0.34	0.11	ND	0.35	0.30	0.10	ND	
小腸下部 内容物	雌	0.07	ND	ND	0.11	0.09	ND	ND	0.17	0.04	0.02	ND	
	雄	0.07	ND	ND	0.16	0.04	ND	ND	0.19	0.06	0.05	ND	

1 n=3 (最終投与0時間後のみ n=5) ND: 検出限界 (0.02 µg/g) 未満 -: 分析せず
 2 a: 0~3 週齢時混餌濃度 b: 4~8 週齢時混餌濃度
 3

4 鶏 (肉用種、雄、5羽/時点/投与群 (最終投与0時間後のみ 15羽/群)、25羽/対照群)
 5 にサリノマイシン Na を初生時から 63 日齢まで混餌投与 (27 日齢まで 20 又は 40 ppm、
 6 28 日齢から 63 日齢までそれぞれ 50 又は 100 ppm に増量) し、最終投与 0、24 及び 48
 7 時間後の組織及び消化管内容物を採取してバイオアッセイ (検出限界 0.02 µg/g) により
 8 組織中残留濃度を測定した。

9 結果を表 65 に示した。脂肪を除く組織では、いずれの投与群においても最終投与 24
 10 時間後以降にはサリノマイシンの残留は検出されなかった。脂肪では、投与群 2 (40→
 11 100 ppm 投与群) で最終投与 24 時間後に検出されたが、48 時間後には検出されなかつ
 12 た。筋胃内容物及び小腸下部内容物については、最終投与 24 時間後まで検出されたが、
 13 48 時間後には検出されなかった。(参照 4、19) [メーカー資料 I 抄録, p18] [メーカー資料 II
 14 (ii)]

16 表 65 鶏におけるサリノマイシンを初生時から 63 日齢まで混餌投与後の組織中
 17 残留濃度 (µg/g)

投与群 (混餌濃度)	1 (20 ^a →50 ^b ppm)			2 (40 ^a →100 ^b ppm)		
	最終投与後時間 (h)			最終投与後時間 (h)		
	0	24	48	0	24	48
肝臓	ND	ND	ND	0.05	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	0.04	ND	ND
心臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND
胸筋	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	0.04	ND	ND	0.10	0.02	ND
そのう	0.18	ND	ND	2.02	ND	ND
筋胃	0.04	ND	ND	0.20	ND	ND
筋胃内容物	0.24	0.15	ND	0.42	0.21	ND
小腸下部内容物	0.09	ND	ND	0.15	0.05	ND

18 ND: 検出限界 (0.02 µg/g) 未満
 19 a: 27 日齢までの混餌濃度 b: 28 日齢から 63 日齢までの混餌濃度
 20

21 鶏 (肉用種、雄、5羽/時点) にサリノマイシン Na を初生時から 5 週齢まで 35 日間
 22 混餌投与 (50 又は 100 ppm (力価、総薬物摂取量はそれぞれ 102.25 又は 178.0 mg/羽)
 23 し、最終投与 0、1、3 及び 5 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び腹腔内脂肪を採取してバイオ
 24 アッセイ (検出限界 0.02 µg/g) により組織中残留濃度を測定した。

25 結果を表 76 に示した。腹腔内脂肪以外の組織では、いずれの投与群においても最終
 26 投与 1 日後以降には検出されなかった。腹脂肪では、最終投与 1 日後に検出されたが、
 27 3 日後以降には検出されなかった。(参照 4、19) [メーカー資料 I 抄録, p18] [メーカー資料 II

(iii) p1~5、p8~16]

表 76 鶏におけるサリノマイシンを 35 日間混餌投与後の組織中残留濃度 (µg/g) ^a

組織	投与量 (ppm)	最終投与後日数 (日)			
		0 ^{ba}	1	3	5
肝臓	50	<u>0.03</u> 0.03 <u>(0.03)^c</u>	<u>ND</u> ND	<u>—</u> ND	<u>—</u> ND
	100	<u>0.06</u> 0.05 <u>(0.06)</u>	<u>ND</u> ND	<u>—</u> ND	<u>—</u> ND
腎臓	50	<u>ND</u> ND	<u>ND</u> ND	<u>—</u> ND	<u>—</u> ND
	100	<u>0.02</u> ND	<u>ND</u> ND	<u>—</u> ND	<u>—</u> ND
筋肉	50	<u>ND</u> ND	<u>ND</u> ND	<u>—</u> ND	<u>—</u> ND
	100	<u>ND</u> ND	<u>ND</u> ND	<u>—</u> ND	<u>—</u> ND
腹腔内脂肪	50	<u>0.19</u> 0.08 <u>(0.14)</u>	<u>0.06</u> 0.03 <u>(0.05)</u>	<u>ND</u> ND	<u>ND</u> ND
	100	<u>0.14</u> 0.10 <u>(0.12)</u>	<u>0.02</u> 0.02 <u>(0.02)</u>	<u>ND</u> ND	<u>ND</u> ND

n=5 ND : 検出限界 (0.02 µg/g) 未満 — : 分析せず

a : 各分析は 2 施設で実施したことから、各分析値及びその平均値を示した。

ba : 最終投与直後 c : 2 施設の分析値の平均値

【宮島専門委員コメント】

表 3 と同様、分析が 2 施設で実施されています。表 3 に揃えた記載をお願いいたします。

鶏 (肉用種、32 日齢、雌雄各 3 羽/時点) に、¹⁴C 標識サリノマイシンを 1 日 2 回 5 日間連続経口投与 (カプセル投与、70 ppm 含有飼料を用いた混餌投与に相当) し、最終投与 6 時間後、1、3、5 及び 7 日後の肝臓、腎臓、胸筋及び大腿筋並びに皮膚/脂肪中の総放射活性及びサリノマイシン量を測定した。

結果を表 87 に示した。データに性差は認められなかった。

肝臓、腎臓及び筋肉中の総残留放射活性濃度は、最終投与後 7 日間にわたって低下した。筋肉では、大腿筋の濃度が胸筋よりも高かった。皮膚/脂肪中濃度は、最終投与 1 日

1 後から7日後まで定常状態であった。最終投与1日後までは肝臓の総残留放射活性濃度
 2 が最も高かったが、その後は、皮膚/脂肪の方が総残留放射活性濃度及びサリノマイシン
 3 濃度が高かったことから、標的組織と考えられた。

4 サリノマイシンの残留は、最終投与6時間後の全ての組織から検出され、肝臓、腎臓、
 5 筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ総残留の9、25、31及び17%であった。肝臓、腎臓及び
 6 筋肉では最終投与1日後に定量限界あるいは定量限界未満に低下し、皮膚/脂肪では最終
 7 投与3日後に定量限界付近に低下した。

8 片対数プロットによる残留動態の解析から、放射活性の消失について最終投与1日後
 9 までを含む急速な消失相とその後の緩徐な消失相から成る2相が明らかになった。肝臓
 10 及び腎臓では、総残留放射活性の半減期が4.5~5日、筋肉では約8日、皮膚/脂肪では
 11 8日以上であった。5~8日(あるいはそれ以上)の残留半減期をもつコンパートメント
 12 は、タンパク質や脂質のような、標識された内因性化合物の消失(ターンオーバー)を
 13 示唆した。(参照20) [EFSA 2007, p8]

14 表 87 鶏における¹⁴C 標識サリノマイシンを5日間連続投与後の組織中残留濃度
 15

組織	測定項目	最終投与後時間				
		6時間	1日	3日	5日	7日
肝臓	総放射活性 ^a	0.579 ±0.235	0.198 ±0.060	0.086 ±0.026	0.063 ±0.028	0.047 ±0.004
	サリノマイシン ^b	0.050 ±0.041	0.001 ±0.001	0.001 ±0.0	— NA	— NA
腎臓	総 残留 放射活性 宮本専門委員修文	0.159 ±0.057	0.079 ±0.010	0.043 ±0.008	0.026 ±0.009	0.022 ±0.005
	サリノマイシン	0.040 ±0.038	ND <LOQ	ND <LOQ	— NA	— NA
筋肉	総放射活性	0.036 ±0.010	0.022 ±0.005	0.020 ±0.005	0.016 ±0.003	0.014 ±0.005
	サリノマイシン	0.011 ±0.006	0.001 ±0.0	ND <LOQ	— NA	— NA
皮膚/脂肪	総放射活性	0.365 ±0.138	0.173 ±0.011	0.153 ±0.030	0.147 ±0.024	0.146 ±0.015
	サリノマイシン	0.061 ±0.031	0.006 ±0.003	0.002 ±0.001	— NA	— NA

16 n=6 ND<LOQ : 定量限界 (0.001 µg/g) 未満 —NA : 測定せず

17 a : 総残留放射活性濃度 (サリノマイシン Na として µg eq/g) b : サリノマイシン濃度 (µg/g)

18
 19 (4) 残留試験 (鶏卵)

20 鶏 (白色レグホン種、360日齢、10羽/群) にサリノマイシン Na を3週間混餌投与
 21 (50、75又は100 ppm(力価)) し、投与開始前日、投与開始2、5、8、11、14、17及

1 び 20 日後¹²並びに最終投与 1、2、3、5、7 及び 10 日後の鶏卵を採取して、鶏卵（卵黄
2 及び卵白）中の残留濃度をバイオアッセイ（検出限界 0.02 µg/g）によって調べた。

3 卵黄中のサリノマイシン濃度の測定結果を表 98 に示した。50 及び 75 ppm 投与群で
4 は投与開始 5 日後から、100 ppm 投与群では投与開始 2 日後からサリノマイシンが検出
5 され、50 ppm 投与群では投与開始 8 日後、75 及び 100 ppm 投与群では投与開始 11 日
6 後にほぼ平衡濃度に達した。最終投与後は速やかに濃度が低下し、5 日後以降には検出
7 されなかった。

8 卵白中ではいずれの投与群においても検出されなかった。、(参照 4、19) [メーカー資料
9 I 抄録, p18] [メーカー資料 II (v)],

10
11 表 98 鶏におけるサリノマイシンを 3 週間混餌投与試験における卵黄中濃度 (µg/g)

投与量 ^a (ppm)	投与開始後日数 (日)						
	2	5	8	11	14	17	20
50	<0.02	0.12	0.29	0.25	0.21	0.24	0.32
75	<0.02	0.16	0.21	0.41	0.38	0.37	0.40
100	0.07	0.22	0.43	0.54	0.55	0.56	0.55
投与量 ^a (ppm)	最終投与後日数 (日)						
	1	2	3	5	7	10	
50	0.28	0.20	0.10	<u>ND</u> <0.02	<u>ND</u> <0.02	<u>ND</u> <0.02	
75	0.34	0.22	0.06	<u>ND</u> <0.02	<u>ND</u> <0.02	<u>ND</u> <0.02	
100	0.41	0.34	0.20	<u>ND</u> <0.02	<u>ND</u> <0.02	<u>ND</u> <0.02	

12 a : 混餌濃度 ND : 検出限界 (<0.02 µg/g) 未満

13
14 鶏（産卵種、60 羽、体重 1.5～2.1 kg）にサリノマイシン Na を 14 日間混餌投与（30、
15 60、90 又は 150 ppm）し、鶏卵の残留試験が実施された。鶏卵は、投与期間及び最終
16 投与後 3 日間にわたって採材し、サリノマイシン濃度を HPLC（定量限界 10 ng/g）で
17 測定した。

18 卵白中の残留濃度 ~~はについて~~、30 ppm 投与群は投与期間及び休薬期間にわたって定
19 量限界未満であった。60、90 及び 150 ppm 投与群では、それぞれ 80、110 及び 200
20 ng/g であった。~~投与期間中、用量依存性に 50～200 ng/g の濃度を示した。最終投与 3~~
21 ~~日後には、全投与群でサリノマイシンはみられなかった。~~

22 卵黄中の残留濃度については、全投与群で投与開始 13 日後に最高濃度に達した。30、
23 60、90 及び 150 ppm 投与群の最高濃度は、それぞれ 1,400、2,000、2,800 及び 3,700

¹² 参照資料では、投与の開始日が第 1 日となっていることから、投与開始 20 日後が最終投与日に相当する。

1 ~~136, 205, 285 及び 372~~ ng/g¹³であった。最終投与後、残留濃度は減少したが、最終投与
2 3 日後でも定量限界以上の残留がみられた。(参照 2、21、22) [EFSA 2008, p28] [Food
3 Contam 1996] [J Agric Food Chem 2000]
4

【事務局より】

卵黄中のサリノマイシン濃度の単位は、参照 21 の本文の結果の項目 (p905) では「136, 205, 285 and 372 ng/g」と記載されていますが、表 2 では、「µg/g」のオーダーで表が記載されています。また、参照 2 においても、例えば「3700 µg/kg」と記載されています。

しかし、他の試験の結果をみると、「ng/g」レベルでの残留結果となっていますので、本評価書案では参照 21 の本文の記載を採用しました。

ご検討お願いいたします。

【荒川専門委員修文】

「ng/g」が良いと思います。

【宮島専門委員コメント】

- ・参照 21 の本文とグラフにおける値の桁が異なっており、どちらかが記載ミスと思います。(多分、グラフが合っているのではないかと推測します。)
- ・参照 2 (EFSA 2008) では、Kan and petz (J Agric Food Chem, 2000)から引用して記載しているので、参照 21 (Food Contam 1996) の本文の値は誤記で、グラフの値が正しいと判断したと考えられます。
- ・本評価書案でも、EFSA 2008 及び【Kan and Petz の論文】(J Agric Food Chem 2000) を引用して、卵黄中の濃度は「1400, 2000, 2800 and 3700 µg/kg」、卵白中の濃度は、「<10, 80, 110 and 200 µg/kg」とするのが、良いのではないのでしょうか。

【細川専門委員コメント】

宮島専門委員のご意見に同意します。

【事務局より】

Kan and Petz の論文 (J Agric Food Chem 2000) を参照に加え、本文中の残留濃度は EFSA の評価書の数値に修正しました。また、本文中の残留濃度に脚注をつけ、これらの数値は EFSA 及び Kan and Petz の論文 (J Agric Food Chem 2000) を基に記載した旨を本文の下に脚注として記載しました。

【宮島専門委員コメント】

ご提案でよいと思います。

【佐々木専門委員コメント】

承知しました。

5
6 鶏 (卵用種、約 35 週齢、6 羽/群) にサリノマイシンを混餌投与 (0.9、1.8、4.6、9.1

¹³ 参照 21 の卵黄中濃度は誤記と考えられることから、参照 2 及び 23 に基づき記載した。

及び 13.9 ppm) し、卵中のサリノマイシン残留が調べられた。サリノマイシンは全投与群の卵で投与開始後 1 日以内に検出された (検出限界 1 ng/g)。サリノマイシン濃度は約 9 日後に定常状態に達した。卵中の平均サリノマイシン濃度は、常時 60 ng/g を超えることはなかった。(参照 2、232) [EFSA 2008, p28] [Food Addit Contam 1998]

鶏 (品種及び羽数不明) にサリノマイシンを混餌投与して鶏卵中の残留を調べた複数の試験の結果をまとめている報告では、サリノマイシン Na を 7 日間混餌投与 (60 ppm) した試験では、サリノマイシン濃度は、卵白中で 50 ng/g、卵黄中では 1,500 ng/g であった。また、サリノマイシン Na を 5 日間混餌投与 (60 ppm) した試験では、卵白中で 10 ng/g 未満であり、卵黄中では 220 µg/g であった。(参照 2、223) [EFSA 2008, p28] [J Agric Food Chem (2000)]

3. 遺伝毒性試験

サリノマイシンの遺伝毒性試験結果を表 109 にまとめた。(参照 12、1323、24、25、26)

表 109 サリノマイシンの遺伝毒性試験結果 山田・下位専門委員修文

試験		対象	用量	結果	参照
in vitro	DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> M17 Rec⁺、M45 Rec⁻	サリノマイシン Na (飼料級、含有量不明) 0.1 ~ 5,000 µg/disk	陰性	24 [メーカ試験 V、概要抄録 p14,18]
		<i>Bacillus subtilis</i> M17 Rec ⁺ 、M45 Rec ⁻	430 mg/g サリノマイシン Na 含有バイオマス ~5,000 µg/disk	陰性	13 [EFSA 2004c, p25]
		<i>Bacillus subtilis</i> M17 Rec ⁺ 、M45 Rec ⁻	サリノマイシン Na (純度 98%) ~20 µg/disk	陰性	13 [EFSA 2004c, p25]
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1536、 TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2	サリノマイシン Na (純度 98%) ~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	13 [EFSA 2004c, p25]
		<i>S. typhimurium</i> TA1538 <i>E. coli</i> WP2	107 mg/g サリノマイシン Na 含有バイオマス ~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	13 [EFSA 2004c p.25]
		<i>S. typhimurium</i> TA1538 <i>E. coli</i> WP2	サリノマイシン Na 含有バイオマス (204.7 mg/g) ~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	13 [EFSA 2004c p.25]

<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2	430 mg/g サリノマイシン Na 含有バイオマス ～5,000 µg/plate (±S9)	陰性	13 [EFSA 2004c, p25]
<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2	22.5%サリノマイシン含 有バイオマス ～10,000 µg/plate (± S9)	陰性	12,13 [EFSA 2004a, p26] [EFSA 2004c, p25]
<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	サリノマイシンNa 含有 バイオマス (含有量不 明) ～5,000 µg/plate (±S9)	陰性	12,13 [EFSA 2004a p.26] [EFSA 2004c p.25]
<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 <i>E. coli</i> WP2	サリノマイシンNa 含有 バイオマス (含有量不 明) ～5,000 µg/plate (±S9)	陰性	12 [EFSA 2004a p.26]
<i>S. typhimurium</i> TA97A、TA98、 TA100、TA1535	12%サリノマイシン混合 物 12.3、37、111.1、 333.3、1,000 µg/plate (±S9)	陰性	25 [EFSA 2004b p.22]
<i>S. typhimurium</i> TA97A、TA98、 TA100、TA1535	サリノマイシン 12%粒 12.3、37、111.1、 333.3、1,000 µg/plate (±S9)	陰性	25 [EFSA 2004b p.22]
<i>S. typhimurium</i> TA97A、TA98、 TA100、TA1535	サリノマイシン Na 12% 粒 12.3、37、111.1、 333.3、1,000 µg/plate (±S9)	陽性 (TA98 、+S9)、 1,000µg/ plate	25 [EFSA 2004b p.22]
<i>Salmonella</i>	サリノマイシンNa (飼料)	陰性	24

	<i>typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2-uvrA	級、含有量不明) 1~5,000 µg/plate (± S9)		[メーカー資料 V、概要、抄録 p15,19]
遺伝子突然変 異試験	L5178Y マウスリンパ腫 細胞 (<i>TK</i> ^{+/−})	22.5%サリノマイシン Na 含有バイオマス ~37.5 µg/mL (−S9) ~90 µg/mL (+S9)	陰性	12 [EFSA 2004a, p27]
	L5178Y マウスリンパ腫 細胞 (<i>TK</i>^{+/−})	サリノマイシン Na 含有 バイオマス (含有量不 明) ~200 µg/plate (±S9)	陰性	12, 13 [EFSA 2004a p.27] [EFSA 2004c p.26]
	L5178Y マウスリンパ腫 細胞 (<i>TK</i>^{+/−})	サリノマイシン Na 含有 バイオマス (含有量不 明) ~36 µg/plate (±S9)	陰性	13 [EFSA 2004c p.26]
	L5178Y マウスリンパ腫 細胞 (<i>TK</i>^{+/−})	23.4%サリノマイシン Na 含有発酵物 用量不明 (±S9)	陰性	25 [EFSA 2004b p.22]
染色体異常試 験	チャイニーズハムスター 由来 CHO 細胞	サリノマイシン原体 (含 有量不明) 暴露時間 14~18 時間 10、20、40、80、100 µg/mL (−S9) 25、75、150、300、350 µg/mL (+S9)	陽性 (±S9 暴 露時間 14~18 時間、 −S9: 80、 100 µg/mL、 ±S9: 150、300 µg/mL)	13 [EFSA 2004c, p25-26]
	チャイニーズハムスター 由来 CHO 細胞	23.4%サリノマイシン Na 含有発酵物 用量不明 (±S9)	陽性 (+S9)	25 [EFSA 2004b p.22]
不定期 DNA 合 成 (UDS) 試 験	F344 ラット初代培養肝 細胞	サリノマイシン Na 含有 バイオマス (含有量不明)	陰性	13 [EFSA 2004c, p25-26]

in vivo	宿主経路試験	<i>Salmonella typhimurium</i> G46、ICR マウス (雄)	用量不明 サリノマイシン Na (純度 98%) ~20 mg/kg 体重 宿主: ICR マウス (雄)	陰性	13 [EFSA 2004c, p25]
<u>in vivo</u>	伴性劣性致死試験	シヨウジョウバエ (雄)	サリノマイシン Na 含有バイオマス (含有量不明) 混餌濃度: 1 及び 5%	陰性	12, 13 [EFSA 2004a, p27] [EFSA 2004c, p27]
	小核試験	CD-1 マウス骨髄細胞 (雌雄)	22.5%サリノマイシン Na 含有バイオマス ~50 mg/kg 体重/日、単回経口投与、投与 24 及び 48 時間後採取	陰性	12, 13 [EFSA 2004a, p27] [EFSA 2004c, p27]
		CD-1 マウス骨髄細胞 (雌雄)	22.5%サリノマイシン Na 含有バイオマス 31.3、62.5、125 mg/kg 体重/日 (サリノマイシン Na として 7、14、28 mg/kg 体重/日相当)、2 日間経口投与 (24 時間間隔) 最終投与 48 時間後採取	陰性	12, 13 [EFSA 2004a, p27] [EFSA 2004c, p26-27]
		NMRI マウス骨髄細胞 (雌雄)	10%サリノマイシン Na 含有バイオマス ~23.6 mg/kg 体重/日 (サリノマイシン Na として ~23.6 mg/kg 体重/日相当)、2 日間経口投与、最終投与 6 時間後採取	陰性	12 [EFSA 2004a, p27]
		CD-1 マウス骨髄赤血球	23.4%サリノマイシン Na 含有発酵物 用量不明	陰性	25 [EFSA 2004b, p22-23]
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	Alpk:ApfSD ラット肝臓	23.4%サリノマイシン Na 含有発酵物 用量不明、経口投与	陰性	25 [EFSA 2004b, p22-23]

1 a: 暴露時間 6~8 時間では陰性

2

3 in vitro の遺伝毒性試験では、復帰突然変異試験が 1 試験陽性であったが、より高用量

1 ~~で陰性の結果もある等、及び染色体異常試験²試験において陽性結果が得られたが、その~~
2 ~~他の復帰突然変異試験、突然変異試験及び不定期 DNA 合成試験はいずれも全て陰性だ~~
3 ~~であった。また、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても陰性であった。~~
4 ~~一方、in vivo の試験では、小核試験を含めて全ての試験は陰性であった。また、参考であ~~
5 ~~るが、in vitro の染色体異常試験で陽性の報告¹⁴があったが、それらの試験は用量、純度等~~
6 ~~が不明であった。~~ 山田・下位専門委員修文
7 以上のことから、サリノマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考え
8 られた。
9

【事務局より】

被験物質の含有量が不明な試験や、用量が不明な試験がありますが、これらの試験の記載を削除したほうがよいかご検討お願いいたします。

【山田専門委員コメント】

- ・純度が不明な被験物質や用量不明での陰性の結果は情報にならないと思います。
- ・(宿主経由試験) マウスの遺伝毒性を調べている試験ではなく、バクテリアに生じる突然変異を調べているので、in vitro の試験ではないのでしょうか。
- ・まとめの文章で陽性結果を否定するには、多数決ではなく、試験の不備を書く方が説得力があると思います。

【下位専門委員コメント】

山田先生の意見とほぼ同じです。用量が不明のものは科学的エビデンスにならないと思いますので、すべて削除しました。まとめの文章もそれに合わせて削除しました。バクテリアを用いた突然変異試験、マウスリンパ腫試験、マウス小核試験の結果となりますが、これらの結果で問題ないかと思えます。

【山田専門委員コメント】

用量不明の試験は科学的エビデンスにならないのはおっしゃるとおりですが、これは行政に用いる「評価書」なので、陽性データを消してしまうことにはためらいがあります。

陰性の場合、用量が不十分な可能性があるため、安全性を担保できない、という理由で削除するのが適切と考えます。

陽性の場合、過剰な用量の可能性はありますが、陽性結果があった という事実は記載の価値があると考えます。もちろん、同じエンドポイントの試験で、しっかりしたデータが(他に)あれば、用量不明のものは削除していいと思います。

この剤についての染色体異常試験は、用量がわかっていて含有量不明の方は残してもいいと思います。含有量が低ければ低いほど、より強い陽性になりますので。

まとめの文章では、陽性だったが、含有量が不明なのであまり考慮しないという趣旨

¹⁴ 参照 13 及び 25 に記載されている試験

を書くということがいいのではないかと思います。

【下位専門委員コメント】

用量不明で陽性の場合、今回は染色体異常ですが、例えば文中に、EFSA の報告によると染色体異常試験では用量が不明であるが、陽性の結果が出ていることを記載しておくことでいいのではないかと思います。

1
2
3
4
5
6
7

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ及び鶏)

マウス、ラット、イヌ及び鶏におけるサリノマイシン Na の急性毒性試験結果を表 110 に示した。(参照 4、6) [メーカー資料 I 抄録, p3, p5] [追加資料 1, 別表 1, 別表 2]

表 110 各種動物におけるサリノマイシン Na の急性毒性試験結果 吉田専門委員修文

動物種 ^a	投与経路 ^b	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		所見	参照
		雄	雌		
マウス (ICR)	腹腔内	15.5	15.8	自発運動低下、呼吸深大 剖検所見異常なし	4 [メーカー資料 I, p3, p5]
	皮下	16.4	18.9	自発運動低下、呼吸深大、流涎 剖検所見異常なし	
	経口	99.0	68.5	自発運動低下、呼吸深大、流涎、流涙、 後肢麻痺例あり、体重減少 (生存例)、肺・消化管の充血及び腹水貯留 (死亡例)	
	経皮	164.3	171.1	自発運動低下、呼吸深大、流涎、諸臓器うっ血傾向 (死亡例)	
ラット (Wistar)	腹腔内	11.8	10.1	症状：マウスの <u>腹腔内投与</u> とほぼ同様 肝臓の腫脹・癒着 (生存例)	6 [追加資料 1, 抄録 p3, 別表 1, 別表 2]
	皮下	15.5	12.0	症状：マウスの <u>皮下投与</u> とほぼ同様 剖検所見異常なし	
	経口	48.9	47.6	症状：マウスの <u>経口投与</u> とほぼ同様、四肢・ 耳朵・口唇に紅潮・浮腫 (死亡例)	
	経皮	>1200	>1200	高用量群の 3 日後から自発運動減少、呼吸深大、流涎、剖検所見異常なし	
イヌ (ビーグル)	経口	22.6	24.2	自発運動抑制、後肢麻痺、歩行異常、嘔吐、 間代性痙攣 (生存例 1 例)、呼吸困難 (死亡例)、胃・十二指腸の粘膜糜爛及び充出血 (死亡例)	4
鶏	経口	167.6	147.0	歩行失調、脚麻痺、昏睡状態	4

(肉用種シ キニバー・ スタープロ ニ)					[メーカー資 料I、p3、 p5]
-------------------------------	--	--	--	--	-------------------------

- 1 a : マウス、ラット及び鶏 (雌雄各 10 匹/群)、イヌ (雄 1~4 匹/群、雌 2~5 匹/群)
2 b : 投与サリノマイシンの純度 (マウス、ラット及び鶏 : 962 µg(力価)/mg、イヌ : 935 µg(力価)/mg)

3
4 (2) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)

5 サリノマイシン Na の経口投与による急性毒性試験の結果を表 121 に示した。
6 サリノマイシン Na は、中等度あるいは中等度~強度の経口急性毒性を示すと考えら
7 れた。(参照 12、13、25) [EFSA 2004a, p26] [EFSA 2004c, p24] [EFSA 2004b, p21]

8
9 表 121 マウス、ラット及びウサギにおけるサリノマイシン Na の経口投与による LD₅₀

動物種	投与	投与サリノマイシン Na の形態等	性別	経口 LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見	参照
マウス	経口	製剤又は発酵産物 (3 形態) ^a	雄	10.9~13.6 ^b	自発運動の低下、昏睡、呼吸困難	25 [EFSA 2004b, p21]
			雌	8.9~12.8 ^b		
	経口	—	—	50~148	自発運動の低下、呼吸深大、流涎	13 [EFSA 2004c, p24]
	強制経口	— (2 試験)	—	50~71	立毛、自発運動の低下、円背、呼吸困難、よろめき	12 [EFSA 2004a, p26]
ラット	経口	製剤又は発酵産物 (3 形態) ^a	雄	17.0~50.7 ^b	自発運動の低下、昏睡、呼吸困難	25 [EFSA 2004b, p21]
			雌	12.8~44.8 ^b		
	経口	—	—	46~124	自発運動の低下、呼吸深大、流涎	13 [EFSA 2004c, p24]
	強制経口	— (2 試験)	—	50~71	立毛、自発運動の低下、円背、呼吸困難、よろめき	12 [EFSA 2004a, p26]
ウサギ	強制経口	— (1 試験)	—	21	不明	12、13 [EFSA 2004a, p26] [EFSA 2004c, p24]

1 a : サリノマイシン Na 含量、12%又は 28.5% b : サリノマイシンとして - : 詳細不明
2

【事務局より】

「hunched appearance」を「円背」と訳しました。ご確認をお願いいたします。

【吉田専門委員コメント】

了解しました。

3
4
5
6
7
8
9

(3) 急性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ、サリノマイシン Na 原体）

純度の低いサリノマイシン Na 原体のマウス、ラット及びイヌにおける経口急性毒性試験の結果を表 1.32 に示した。（参照 4、24）

表 1.32 マウス、ラット及びイヌにおけるサリノマイシン Na 原体の経口急性毒性試験結果

動物種 ^a	投与	サリノマイシン Na の純度 (µg(力価)/mg)	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	臨床徴候等	参照	
マウス (ICR)	経口	103 ^b	雄	812.2	自発運動減少、呼吸緩徐、流涎、流涙、後肢麻痺、体重減少・軟便（生存例）、消化管充血（死亡例）	4 [メーカー資料 I、p3, p4]	
			雌	731.4			
		10.3 ^c	雄	>6,000			投与可能最大量（6,000 mg/kg 体重）で死亡例なし
			雌	>6,000			
	440 ^d	雄	370	自発運動減少、呼吸数減少・粗大、耳介蒼白、流涙、後肢麻痺、チアノーゼ、間代性痙攣、眼球突出	24 [メーカー資料 V, p9, 17, 19, 別表様式 3]		
		雌	340				
	経皮	440 ^d	雄	>5,000	なし		
			雌	>5,000			
ラット (Wistar)	経口	103 ^b	雄	658.6	自発運動減少、呼吸深大、流涎、流涙、軟便、下痢、四肢末端・口唇周囲・耳朶に紅潮・浮腫（死亡例）、肺充血・胸水貯留（死亡例）、十二指腸・空腸出血（死亡例）	4 [メーカー資料 I、p3, p4]	
			雌	480.8			
		10.3 ^c	雄	>6,000			投与可能最大量（6,000

			雌	>6,000	mg/kg 体重) で死亡例なし	
ラット (SD)	経口	440 ^d	雄	249	自発運動減少、呼吸数減少・粗大、耳介蒼白、流涙、後肢麻痺、チアノーゼ、間代性痙攣、四肢端の蒼白・浮腫	24 [メーカー資料 V, p9, 17, 19 別表様式 3]
			雌	310		
	経皮	440 ^d	雄	>5,000	なし	
			雌	>5,000		
イヌ (雑種)	経口	430 ^d	雄	約 26	自発運動減少、鎮静、流涎、嘔吐、呼吸数減少・粗大、歩行失調、四肢麻痺、間代性痙攣	
			雌	約 26		

1 a: マウス及びラット (雌雄各 10 匹/群)、イヌ (雄 2~4 匹/群、雌 4 匹/群)

2 b: 精製級飼料添加物原体 c: **ba** の 10 倍散 d: 飼料級原体

3

4 (4) 吸入毒性試験 (ラット)

5 ラット (SD 系、齢不明、雌雄各 5 匹) を用いて 12% サリノマイシン Na 製剤を噴霧
6 剤 (呼吸可能な粒子径である 1~4 μm の粒子を 30.5% 含む。) として経鼻吸入によって
7 4 時間投与 (33 μg/L、サリノマイシンとして 4 μg/L 相当) した。呼吸量 0.1~0.2 L/分
8 に基づき、4 時間吸入によるサリノマイシンの総投与量は、約 0.5~1 mg/kg 体重であっ
9 た。

10 死亡例はみられず、投与による体重変化はみられなかった。剖検及び肺重量に投与に
11 よる影響はみられなかった。

12 本試験においてサリノマイシン Na の吸入毒性はみられなかったことから、ラットに
13 対する LC₅₀ は算出されず、本試験における 12% サリノマイシン Na 製剤の NOEC は
14 33 μg 超/L (サリノマイシンとして 4 μg/L 超に相当) と考えられた。(参照 12) [EFSA
15 2004a, p34]

16

17 5. 亜急性毒性試験

18 (1) 3 か月間亜急性毒性試験 (マウス)

19 マウス (ICR 系、雌雄各 10 匹/群) にサリノマイシン Na (飼料級、440 μg (力価)/mg)
20 を混餌投与 (混餌濃度: 0、150、450、900 又は 1,350 ppm) し、3 か月間亜急性毒性試
21 験が実施された。毒性所見を表 143 に示した。

22 死亡は、450 ppm 以上投与群でみられた。450 ppm 投与群の死亡例については、同投
23 与群雄には死亡例がないこと及び 2 年間慢性毒性試験では投与開始 3 か月後まで 400
24 ppm 投与群に死亡例が発生していないことから、偶発的なものと考えられた。

25 血液学的検査では、900 ppm 以上投与群で WBC の減少がみられたが、投与量との関
26 連性はなく、正常の範囲内であった。

27 血液生化学的検査では、900 ppm 投与群で ALT の上昇、900 ppm 以上投与群で AST
28 の上昇がみられたが、いずれも投与量との関連性はなく、正常の範囲内であった。

1 剖検では、450 ppm 以上投与群で腹腔内脂肪~~減少~~消耗がみられた。吉田専門委員修文
 2 以上から、450 ppm 投与群の死亡例は偶発的なものと考えられるとして、本試験にお
 3 ける NOEL を 450 ppm (飼料級原体のサリノマイシン Na として雄 61 mg/kg 体重/日、
 4 雌 64 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 24) [メーカー資料 V, 概要, 抄録 p10, p17(別表
 5 様式 2), p22(別表様式 4)]
 6 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、450 ppm 投与群の死亡例は偶発的なもの
 7 と考え、本試験における NOAEL は 450ppm (サリノマイシンとして雄 ~~276.84~~ mg/kg
 8 体重/日 ¹⁵、雌 ~~28.16~~ mg/kg 体重/日 ⁵相当) と判断した。
 9

【事務局より】
 本試験の 450 ppm 投与群でみられた死亡例は、偶発的なものとして判断しました。

【荒川専門委員コメント】
 それでよいと思います。

10
 11 表 143 マウスを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における毒性所見 吉田専門委員修文

投与量	毒性所見
1,350 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (雌雄各 7/10 例) ・削<u>瘦るい</u>瘦、被毛粗剛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・尿の比重低下 ・ほとんどの臓器で絶対重量減少及び相対重量増加 ・肝臓のグリコーゲン減少 ・肝臓、腎臓及び肺のうっ血 (死亡例) ・脾臓及び子宮の縮小
900 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (雌雄各 2/10 例) ・るい瘦、被毛粗剛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・尿の比重低下 ・ほとんどの臓器で絶対重量減少及び相対重量増加 ・肝臓のグリコーゲン減少 ・肝臓、腎臓及び肺のうっ血 (死亡例)
450 ppm 以下	所見なし

12

【吉田専門委員コメント】
 毒性所見の表において、以下の所見は体重増加抑制の二次的変化又は二次的影響と思
 われますので、削除してはどうかと考えますが、他の先生のご意見も伺いたいです。
 ・ほとんどの臓器で絶対重量減少及び相対重量増加

¹⁵ 純度を考慮して算出した。

- ・肝臓のグリコーゲン減少
- ・脾臓及び子宮の縮小

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

(2) 6 か月間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (ICR 系、雌雄各 20 匹/群) にサリノマイシン Na (精製級、純度 : 874 µg(力価)/mg) を混餌投与 (0、10、30、100 又は 300 ppm) し、6 か月間亜急性毒性試験が実施された。本試験でみられた所見を表 154 に示した。

全ての群で死亡例はみられなかった。
血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与による影響は認められなかった。
病理組織学的検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

本試験における NOEL は ~~100~~ 100 ppm (15.14 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 4) [メーカー資料 I (抄録) p3, p8] 宮本専門委員修文

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、300 ppm 投与群で一般状態への影響 (自発運動の低下、被毛粗剛、立毛等) 及び体重増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL は 100 ppm (サリノマイシンとして 13-~~23~~ mg/kg 体重/日 ~~16~~相当) と判断した。

表 154 マウスを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (ppm)	毒性所見
300	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動量減少 ・被毛粗剛、立毛、被毛の光沢減少 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝臓、脾臓及び胸腺の腫大 ・腎臓の絶対重量減少、卵巣の絶対重量減少、脳・肺・精巣・副腎の相対重量増加
100 以下	所見なし

18

【吉田専門委員コメント】
 胸腺の腫大は、あまりみない所見です。
 毒性所見の表において、以下の所見は体重増加抑制に関連した二次的変化と思われるので、削除してはどうかと考えます。
 ・卵巣の絶対重量減少、脳・肺・精巣・副腎の相対重量増加

19
20
21
22

(3) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) にサリノマイシン Na (精製級、純度 : 962 µg(力価)/mg) を強制経口投与 (0、2.5、5.0、10 又は 20 mg/kg 体重/日) し、1 か月間亜急性

16 純度を考慮して算出した。

1 毒性試験が実施された。本試験でみられた所見を表 165 に示した。

2 尿検査では、全ての群で異常はみられなかった。

3 剖検では、10 mg/kg 体重以上/日投与群では、肺炎の例数が多く、体脂肪の減少がみ
4 られた。

5 病理組織学的検査では、5 mg/kg 体重/日投与群に軽度の~~宮本専門委員修文~~胃粘膜表層
6 粘液貯留、肝臓のクッパー細胞の活性網内系細胞賦活化がみられたが、これらの所見は
7 いずれも軽度であった。~~吉田専門委員修文~~

8 以上から、5 mg/kg 体重/日投与群でみられた胃粘膜表層の粘液増加及び肝臓のクッパ
9 ー細胞の活性網内系細胞の賦活~~吉田専門委員修文~~化傾向は~~は~~いれも軽度~~に認められ~~
10 ~~たもの~~~~宮本専門委員修文~~であり、他の諸検査項目において対照群との間にほとんど差異
11 は認められないとして、本試験における NOEL を 5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照
12 4) [メーカー資料 I (抄録) p3, p6] ~~吉田専門委員修文~~

13 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、10 mg/kg 体重/日投与群で、自発運動量
14 減少、体重増加抑制、摂餌量減少並びに多くの臓器で絶対重量の減少及び又は相対重量
15 の増加がみられたことから、本試験における NOAEL は 5 mg/kg 体重/日 (サリノマイ
16 シンとして 4.81 mg(カ価)/kg 体重/日 ¹⁷相当) と判断した。

17 **【事務局より】**

本試験では、対照群にもいろいろな所見がみられています。本試験は参考資料とせ
ずに、評価資料の扱いでよいかご検討お願いいたします。

18 表 165 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
19

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
20	<ul style="list-style-type: none">・死亡 (雄：4/10 例、雌：1/10 例)・自発運動量減少、食欲減退・体重増加抑制、摂餌量減少・Hb 増加傾向 (雄)、好中球増加傾向及びリンパ球減少傾向 (雌)・TP、BUN、ALP 減少傾向及び K⁺増加傾向 (雄)・Glu、TP 減少傾向及び A/G 比、AST 増加傾向 (雌)・大部分の臓器で絶対重量減少及び相対重量増加・リンパ節リンパ液貯留、肝臓網内系細胞賦活化、脾臓のヘモジデリン沈着、心筋混濁腫脹
10	<ul style="list-style-type: none">・死亡 (雄：2/10 例、雌：1/10 例)・自発運動量減少、食欲減退・体重増加抑制、摂餌量減少・TP、BUN 減少傾向 (雄)・Glu、TP 減少傾向及び A/G 比、AST 増加傾向 (雌)

17 純度を考慮して算出した。

	<ul style="list-style-type: none"> ・多くの臓器で絶対重量減少（雄：脾臓、下垂体、肝臓、腎臓、前立腺）及び又は相対重量増加（雄：心臓、脾臓、脳、精巣及び精巣上体、雌：心臓、脾臓、脳、肝臓） ・リンパ節リンパ液貯留、肝臓網内系細胞賦活化、脾臓のヘモジデリン沈着、心筋混濁腫脹
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1

【吉田専門委員コメント】

以下の所見は体重増加抑制の二次的変化と考えますので、削除してはどうでしょうか。

(20 mg/kg 体重/日) ・ Hb 増加傾向 (雄)

- ・ TP、BUN、ALP 減少傾向 (雄)、Glu、TP 減少傾向及び A/G 比 (雌)
- ・ 大部分の臓器で絶対重量減少及び相対重量増加
- ・ 肝臓網内系細胞賦活化

(10 mg/kg 体重/日) ・ TP、BUN 減少傾向 (雄)、Glu、TP 減少傾向及び A/G 比 (雌)

- ・ 多くの臓器で絶対重量減少（雄：脾臓、下垂体、肝臓、腎臓、前立腺）及び又は相対重量増加（雄：心臓、脾臓、脳、精巣及び精巣上体、雌：心臓、脾臓、脳、肝臓）
- ・ 肝臓網内系細胞賦活化

2

3 (4) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

4 ラット (SD 系、雌雄各 10 匹 /群) にサリノマイシン Na (飼料級、純度：440 µg (力
5 価)/mg) を混餌投与 (0、150、450、900 又は 1,350 ppm) し、3 か月間亜急性毒性試
6 験が実施された。毒性所見を表 176 に示した。

7 尿検査では、全ての群で異常はみられなかった。

8 剖検では、450 ppm 以上投与群で、盲腸の軽度膨満がみられた。

9 臓器重量では、450 ppm 以上投与群で盲腸の絶対重量の軽度な増加がみられた。

10 病理組織学的検査では、盲腸に特に変化は認められなかった。

11 以上から、本試験におけるサリノマイシン Na (飼料級) の NOEL を 450 ppm (飼料
12 級原体として、雄：67.6 mg/kg 体重/日、雌：77.7 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照
13 24) [メーカー資料 V, 概要, 抄録 p10、p17(別表様式 2), p23(別表様式 4 資料番号 7)]

14 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、900 ppm 投与群で体重増加抑制及び死亡
15 発生がみられたことから、本試験における NOAEL は、450 ppm (サリノマイシンとし
16 て雄 3029.744 mg/kg 体重/日 18相当、雌 34.188 mg/kg 体重/日 8相当) と判断した。

17

18 表 176 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 吉田専門委員

19 修文

投与量 ^a (ppm)	毒性所見
900 以上	・死亡 (900 ppm : 雄 1/10 例、雌 4/10 例、1,350 ppm : 雄 8/10 例、

¹⁸ 純度を考慮して算出した。

	雌 9/10 例) <ul style="list-style-type: none"> ・軽度抑うつ、消瘦る、被毛粗剛 ・体重増加抑制、体重減少、摂餌量減少 ・PLT の軽度な減少 (雌) ・ALP の軽度な増加、TP の軽度な減少、A/G 比の軽度な上昇 ・AST 及び BUN の軽度な増加 (雌) ・諸臓器の絶対重量減少 ・肝細胞萎縮、グリコーゲン減少
450 ^b 以下	毒性所見なし

1

【吉田専門委員コメント】

以下の所見は体重増加抑制の二次的変化と考えますので、削除してはどうでしょうか。

- ・ TP の軽度な減少、A/G 比の軽度な上昇
- ・ 諸臓器の絶対重量減少
- ・ 肝細胞萎縮、グリコーゲン減少

2

3 (5) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁹⁾>

4 ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) にサリノマイシンを混餌投与 (0、20、50、130
5 又は 320 ppm) し、6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

6 死亡は、320 ppm 投与群の雄 1 例であった。

7 一般状態では、320 ppm 投与群で自発運動量減少、食欲減退及び衰弱がみられ、雌で
8 顕著であった。体重では、320 ppm 投与群で体重増加抑制がみられ、摂餌量の減少傾向
9 がみられた。

10 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、対照群と比較して特記すべき変化
11 は認められなかった。

12 剖検では、対照群を含む全ての群で、マイコプラズマの混合感染による肺炎症状がみ
13 られ、雌では卵胞嚢水腫がみられた。

14 臓器重量では、130 ppm 投与群の雄で、胸腺の絶対及び相対重量の増加並びに肺の相
15 対重量の減少傾向がみられ、雌では胸腺、肝臓及び卵巣の絶対及び相対重量の減少並び
16 に脳及び肺の絶対重量減少がみられた。320 ppm 投与群の雄では脳及び肝臓の絶対重量
17 減少並びに甲状腺の相対重量増加がみられ、雌では肝臓、肺及び卵巣の絶対重量の減少
18 がみられた。

19 病理組織学的検査では、対照群及び投与群ともに脾臓のうっ血及び肺炎像がみられた。
20 130 ppm 以上投与群では肝臓の~~クッパー~~網内系細胞の賦活化がみられ、320 ppm 投与
21 群ではリンパ節の網内系細胞の賦活化及び肝臓のうっ血がみられた。吉田専門委員修文

22 以上から、本試験における NOEL は 130 ppm と考えられた。(参照 4) [メーカー資料
23 I, 抄録 p3, p7]

24

¹⁹⁾ ラットのサリノマイシン一日摂取量が不明であることから、参考資料とした。

【事務局より】

参照 3 の p7 に記載されているサリノマイシン摂取量は、投与 23～26 週の摂取量となっています。サリノマイシンの一日摂取量が不明であったことから参考資料としました。

【吉田専門委員コメント】

了解しました。

【荒川専門委員コメント】

承知しました。

1
2 (6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

3 イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 頭/群) に 23.4%サリノマイシン Na 含有発酵物
4 (fermentaiton product) を強制経口投与 (サリノマイシン Na として 0、0.2、0.5 又は
5 1 mg/kg 体重/日²⁰、ゼラチンカプセル) し、6 か月間亜急性毒性試験が実施された。毒
6 性所見を表 187 に示した。

7 1 mg/kg 体重/日投与群において、試験 22 日目に雄 1 例を切迫殺した。

8 0.2 又は 1 mg/kg 体重/日投与群の雌において、軽度であるが有意な体重増加抑制、有
9 意な脾臓の絶対重量の増加がみられたが、これらの所見は雄でみられていないこと及び
10 用量依存性ではなかったことから、投与に起因する影響ではないと考えられた。

11 剖検では、投与に起因する影響はみられなかった。

12 また、用量依存性の軽度な子宮内膜の萎縮 (reduction in uterine physiological
13 hyperplasia) 及び発情周期の変化がみられたが、これらの変化は試験実施施設で実施し
14 た 90 日間毒性試験において対照群でみられた発情周期の同様な範囲であったことから、
15 偶然な所見と考えられた。中山専門委員修文

16 以上から、本試験における NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 15、25)

17 [EFSA 2006 p6] [EFSA 2004b p23]

18 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1mg/kg 体重/日投与群において死亡例の
19 病理組織学的検査において神経毒性がみられ、その他の投与群には投与に起因する影響
20 はみられていないことから、本試験における NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。

21
22 表 187 イヌを用いた 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
1	・後肢のひきずり、呼吸深大、粘膜蒼白、心拍数増加 ・坐骨神経の軸索の変性 (→これらの所見がみられた動物(1 例)は切迫殺した。)
0.5 以下	なし

²⁰ 参照 256 (2004 年) では用量は発酵物の量として記載されていたが、参照 14 (2006 年) でサリノマイシン Na としての用量に修正された。

1
2 (7) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

3 イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 頭/群) にサリノマイシン Na (精製級、純度 : 935 µg(力
4 価)/mg) を週 6 回強制経口投与 (0、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル)
5 ル) し、6 か月間亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 198 に示した。

6 死亡例は、いずれの群においてもみられなかった。

7 剖検及び臓器重量では、投与によると考えられる変化は認められなかった。

8 病理組織学的検査では、投与群の雄で肺の間質性充血並びに腎臓の間質性充血及び糸
9 球体充血、投与群の雌で脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着並びに肝臓のうっ血が対照
10 群に比べやや多くみられたが、その変化はいずれも軽度であり、投与量との相関は認め
11 られなかった。

12 1.0 mg/kg/日投与群では、一般症状、発育推移、各臨床検査、病理組織学的検査にお
13 いて、投与に起因すると考えられる特異的かつ重篤な所見はみられなかったことから、
14 本試験における NOEL は 1.0 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 6) [追加資料 1、抄録 p3、
15 別表 1、別表 3]

16 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた血液
17 学的又は血液生化学的検査におけるパラメータの変化に用量相関性がないと考え、3.0
18 mg/kg 体重/日投与群で歩行失調、痙攣、体重増加抑制傾向がみられたことから、本試験
19 における NOAEL は 1.0 mg/kg 体重/日 (サリノマイシンとして 0.9435 mg/kg 体重/日 ²¹
20 相当) と判断した。

21
22 表 198 イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
3.0	・嘔吐、歩行失調及び痙攣 ・体重増加抑制傾向 ・RBC 及び WBC 減少、PT 短縮 ・ COAST 軽度増加 [吉田・宮本専門委員修文]、ALP 減少、Ch HE E 増加 [荒川・ [宮本専門委員修文] ・尿中の WBC 及び上皮細胞数増加
1.0	・投与初期に嘔吐 ・WBC 増加、PT 短縮 ・ALP、Ca 及び A/G 比減少の変化
0.3	所見なし

23
24 (8) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料 22>

25 イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) にサリノマイシン Na (飼料級、純度 : 430 µg(力

²¹ 純度を考慮して算出した。

²² 試験動物数が少ないことから、参考資料とした。

1 価)/mg) を強制経口投与 (0、1、3 又は 10 mg/kg 体重/日、乳糖で希釈し 10 倍散として
2 ゼラチンカプセルに詰めたもの) し、6 か月間亜急性毒性試験が実施された。毒性所見
3 を表 21 に示した。宮本専門委員修文

4 死亡は 10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に各 1 例みられたが、投与に起因するものでは
5 なかった。

6 一般状態では、10 mg/kg 体重/日投与群で軟便、嘔吐、歩行失調及び四肢の麻痺がみ
7 られた。体重では、10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制又は体重減少がみられ、摂
8 餌量の減少がみられた。

9 血液学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群で好中球の増加を伴う白血球増加がみら
10 れたが、正常の範囲内の値であった。

11 血液生化学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群で BUN の上昇がみられたが、正常
12 の範囲内の値であった。

13 尿検査及び臓器重量では、全ての群で異常はみられなかった。

14 剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

15 以上から、本試験におけるサリノマイシン Na (飼料級) の NOEL は 3 mg/kg 体重/
16 日 (サリノマイシン Na として 1.2 mg/kg 体重/日に相当) と報告した。

17 また、サリノマイシン Na (飼料級) の 3 mg/kg 体重/日は精製級に換算すると 1.2
18 mg/kg 体重/日に相当するが、サリノマイシン Na (精製級) のイヌの 6 か月間亜急性毒
19 性試験で得られた NOEL は 1.0 mg/kg 体重/日であったことから、サリノマイシン Na
20 (飼料級) はサリノマイシン Na (精製級) と比較して毒性に差はないと考えられた。

21 (参照 24) [メーカー資料 V, 概要, 抄録 p11、p17(別表), p24(別表)]

22 23 6. 慢性毒性及び発がん性試験

24 (1) 2 年間慢性毒性試験 (マウス)

25 マウス (ICR 系、雌雄各 50 匹/群) にサリノマイシン Na (純度 903 µg (力価)/mg) を
26 2 年間混餌投与 (0、10、30、100 又は 300 ppm (雌については投与開始 6 か月以降 250
27 ppm に変更)) し、慢性毒性試験が実施された。投与による毒性所見を表 2019 に示した。

28 死亡率は、300 ppm 投与群でやや高い傾向が認められたが、その他の投与群では対照
29 群との間に明らかな差は認められなかった。

30 血液学的検査及び血液生化学的検査では、対照群において肺炎及び白血病による異常
31 値が散見され、投与群においても同様の傾向がみられた。

32 剖検では、300 ppm 投与群で全身性の臓器萎縮がみられたが、食欲不振による栄養不
33 良及び加齢に伴う衰弱のためと考えられた。

34 病理組織学的検査では、対照群を含む各群で肺炎、腎糸球体腎炎による糸球体の腫大、
35 胃粘膜増殖及び子宮内膜増生等がみられたが、これらは加齢による変化と考えられた。

36 吉田専門委員修文

37 腫瘍発生については、肺又は乳腺の腺腫あるいは腺癌が多くみられ、副腎、肝臓、生
38 殖器等にも腫瘍が散見されたが、その種類及び発生率において対照群と投与群との間に
39 差はみられず自然発生腫瘍と考えられ、投与による影響ではないと考えられた。

40 以上より、サリノマイシンの NOEL は 100 ppm (雄 15.50 mg/kg 体重/日、雌 13.28

1 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 6) [追加資料 1、抄録 p4、別表 1、別表 5]
 2 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、300 ppm 投与群で、一般状態への影響(自
 3 発運動量減少等)、体重増加抑制及び肝細胞の混濁腫脹がみられたことから、本試験にお
 4 ける NOAEL は 100 ppm (雄 15.50 mg/kg 体重/日(サリノマイシンとして 14.40 mg/kg
 5 体重/日 ²³相当)、雌 13.28 mg/kg 体重/日(サリノマイシンとして 121.99 mg/kg 体重/日 ¹³
 6 相当)) と判断した。発がん性はみられなかった。

7
 8 表 2019 マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における毒性所見 吉
 9 田・宮本専門委員修文

投与量	毒性所見
300 ppm ^a	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、被毛失沢/粗剛、立毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・血液学的検査で RBC 及び WBC の増加、Ht 及び Hb の増加傾向 ・血液生化学的検査で AST/GOT 増加、ALP 減少 ・肝細胞の混濁腫脹
100 ppm ^b 以下	毒性所見なし

10 a : 35.81~50.29 mg/kg 体重/日に相当 b : 13.28~15.50 mg/kg 体重/日に相当

11

【事務局より】
 参照 6 では、試験結果として腫瘍の発生も記載していますが、腫瘍の発生率のデータは記載されていないことから、本評価書では慢性毒性試験としました。ご検討お願いいたします。

【吉田専門委員コメント】
 この記載でも腫瘍の増加がないことはわかりますが。

【荒川専門委員コメント】
 腫瘍の原因も不明なため、慢性毒性試験でよいと思います。

12

【吉田専門委員コメント】
 「腎糸球体の腫大」を「腎糸球体腎炎による糸球体の腫大」に修文することについては、他の先生方のご意見を伺いたいです。
 RBC, Ht, Hb の増加は摂餌量減少→飲水量減少→血液濃縮ではないかと考えますので、毒性としなくてよいと思います。また、ALP 減少も毒性としなくてよいと思います。

13
 14 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) 吉田委員修文
 15 マウス (ICR 系、5 週齢、雌雄各 70 匹/群) にサリノマイシン Na (飼料級、430 µg
 16 (力価)/mg 及び 440 µg (力価)/mg) を混餌投与 (0、50、100、200 又は 400 ppm) し、

²³ 純度を考慮して算出した。

2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。毒性所見を表 219 に、腫瘍発生率を表 221 に示した。

死亡率は、投与群と対照群において大きな差はみられなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与による影響は認められなかった。

臓器重量では、400 ppm 投与群で、肝臓、腎臓及び脾臓の絶対重量の減少傾向がみられたが、相対重量では対照群との差は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、対照群を含む全ての群で自然発生腫瘍及び加齢に伴う変化がみられたが、投与に起因する変化は認められなかった。

腫瘍の発生頻度及び発生時期には、対照群と投与群で大きな差はみられず、投与量との関連性も認められなかった。

以上から、本試験におけるサリノマイシン Na (飼料級) の NOEL は 200 ppm (雄 : 18.0 mg/kg 体重/日、雌 : 19.9 mg/kg 体重/日) であり、催腫瘍性はないと考えられた。また、サリノマイシン Na (飼料級) の 200 ppm は精製級に換算すると約 90 ppm に相当するが、サリノマイシン Na (精製級) のマウス 2 年間慢性毒性試験で得られた NOEL は 100 ppm であったことから、サリノマイシン Na (飼料級) はサリノマイシン Na (精製級) と比較して毒性に差はないと考えられた。(参照 24) [メーカー資料 V, 概要, 抄録 p12、p17(別表), p26(別表)]、[メーカー資料 V, 概要, 抄録 p14、p18(別表), p32(別表)]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、400 ppm 投与群で、一般状態への影響 (削るい瘦及び被毛粗剛)、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたことから、本試験におけるサリノマイシン Na (飼料級) の NOAEL は 200 ppm (雄 18.0 mg/kg 体重/日(サリノマイシンとして 7.74 又は 7.92 mg/kg 体重/日²⁴)、雌 19.9 mg/kg 体重/日(サリノマイシンとして 8.656 又は 8.876 mg/kg 体重/日¹⁵)) と判断した。発がん性はみられなかった。

表 219 マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における毒性所見 [吉田専門委員修文]

投与量 ^a	毒性所見
400 ppm	・ <u>削るい瘦</u> 、被毛粗剛 ・ 体重増加抑制、摂餌量減少
200 ppm 以下	毒性所見なし

^a: ~~サリノマイシン Na (飼料級、純度 : 430 µg (力価)/mg 及び 440 µg (力価)/mg)~~

表 221 マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における腫瘍発生率 (%)

性別	投与量 (ppm)				
	0	50	100	200	400
雄	55.7	65.7	60.9	65.2	47.8

²⁴ 試験に用いたサリノマイシン Na の純度が 430 及び 440 µg (力価)/mg であることから、それぞれの純度で計算出した。

雌	43.4	47.1	42.0	50.0	39.1
---	------	------	------	------	------

1

【事務局より】

本試験は、試験時期及び試験計画から判断して一つの試験と考えましたので、参照 24 の2つの試験を一つにまとめて記載しています。

【荒川専門委員コメント】

承知しました。

2

3 (3) 2年間慢性毒性試験 (ラット)

4 ラット (Wistar 系、雌雄各 50 匹/群) にサリノマイシン Na (903 µg(力価)/mg) を 2
5 年間混餌投与 (0、20、50、130 又は 320 ppm) し、2 年間慢性毒性試験が実施された。
6 投与開始 12、18 及び 24 か月後に、それぞれ雌雄各 10、20 及び 20 匹/群について検査
7 した。投与による毒性所見を表 232 に示した。

8 死亡率については、対照群に比べ投与群でやや高い傾向がみられたが、投与量との相
9 関は認められなかった。

10 血液学的検査では、投与群でリンパ球の増加等がみられた。血液生化学的検査では、
11 投与群と対照群との間に大きな差はみられなかった。

12 尿検査では、全ての群で加齢に伴う尿蛋白の増加がみられた。320 ppm 投与群におけ
13 る尿蛋白増加傾向は他の群より低かった。

14 剖検及び病理組織学的検査では、投与開始 12 か月後には投与量の増加に伴い、脾臓、
15 肝臓、副腎及び肺のうっ血性変化並びに肝細胞の萎縮傾向がみられた。18 か月後にお
16 いても、投与量の増加に伴い、脾臓、肝臓及び腎臓にうっ血又は充血傾向がみられた。
17 24 か月後には脾臓にうっ血傾向がみられた。 [中山専門委員修文]

18 腫瘍発生については、下垂体前葉の嫌色素性腺腫が対照群を含む全ての群で多くみら
19 れ、他に乳腺の腺腫及び線維腺肉腫 [吉田専門委員修文]、皮下組織の線維腫種 [中山専門委
20 員修文] 及び線維肉腫等 [中山・吉田専門委員修文] がみられたが、いずれも加齢に伴う所
21 見であり投与による影響はみられなかった。

22 以上より、本試験におけるサリノマイシン Na の NOEL は 130 ppm (5.06~6.85²⁵
23 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 6) [追加資料 1、抄録 p3、別表 1、別表 4-1、4-2、4-3]

24 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、320 ppm 投与群で、一般状態への影響 (自
25 発運動量減少等) 及び体重増加抑制がみられたことから、本試験におけるサリノマイシ
26 ンの NOAEL は 130 ppm (5.06~5.82 mg/kg 体重/日(サリノマイシンとして 4.657~
27 5.323 mg/kg 体重/日 ²⁶相当)) と判断した。発がん性はみられなかった。

28

29 表 232 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における毒性所見

投与量 ^a	毒性所見
320 ppm	・自発運動低下、食欲減退、衰弱、被毛失沢

²⁵ 6.85 mg/kg 体重/日は、投与開始 12 か月時の結果に基づく NOEL である。

²⁶ 純度を考慮して算出した。

	・体重増加抑制
130 ppm 以下	毒性所見なし

1

【事務局より】

(1) 参照 6 では、試験結果として腫瘍の発生も記載していますが、腫瘍の発生率のデータは記載されていないことから、本評価書では慢性毒性試験としました。ご検討をお願いいたします。

【荒川専門委員コメント】

それで良いと考えます。

(2) 剖検及び病理組織学的検査でみられた臓器のうっ血の傾向については、程度等が明確でないことから、毒性所見として判断していません。この判断について、ご検討をお願いいたします。

【荒川専門委員コメント】

「臓器のうっ血の傾向が見られた」という所見のみ記載すれば良いように思います。

(3) 本専門調査会の判断として記載した NOAEL は、投与開始 2 年後における試験結果である NOEL に基づいて記載しています。12 か月時の NOEL 6.85 mg/kg 体重/日を含めていませんが、これでよいかご検討をお願いいたします。

2

3 (4) 30 か月間慢性毒性試験 (ラット)

4 ラット (Wistar 系、3 週齢、雌雄各 50~52 匹/群) に 10%サリノマイシン Na 原体
5 (飼料級、炭酸ナトリウムでサリノマイシンとして 10%含有するように調整したもの)
6 を混餌投与 (サリノマイシンとして 0、50、100 又は 200 ppm) し、30 か月間慢性毒性
7 /発がん性併合試験が実施された。毒性所見を表 243 に示した。

8 死亡率及び一般状態では、投与群と対照群で差はみられず、特記すべき異常はみられ
9 なかった。

10 摂餌量は、雌雄ともに投与群と対照群の間でほとんど差はみられなかった。

11 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査に投与に起因する影響はみられなかった。

12 剖検及び病理組織学的検査においても、投与に起因する影響はみられず、なかった。

13 また、発がん性を有するという徴候もみられなかった。

14 以上より、サリノマイシンの NOEL は 50 ppm (雄: 約 2 mg/kg 体重/日、雌: 約 3
15 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 26) [追加資料 4 p11, p28(別表), p32(別表)]

16 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、100 ppm 投与群で体重増加抑制がみられ
17 たことから、本試験における NOAEL を 50 ppm (サリノマイシンとして雄約 2 mg/kg
18 体重/日、雌約 3 mg/kg 体重/日) と判断した。発がん性はみられなかった。

19

20

表 243 30 か月間慢性毒性試験（ラット）における毒性所見

投与量 ^a	雄	雌
200 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制
100 ppm	・体重増加抑制	毒性所見なし
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 混餌濃度（サリノマイシンとして）

(5-4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 50 匹/群）に 20.7%サリノマイシン Na 原体（発酵産物）を混餌投与（サリノマイシン Na として 1.5、3.0 又は 6.0 mg/kg 体重/日、投与開始後 40 週目の始めからそれぞれ 3.0、6.0 又は 9.0 mg/kg 体重/日に変更）し、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与開始 12 か月後及び 2 年後に、それぞれ雌雄各 6 及び 10 匹/群から組織を採取した。残りのラットは投与終了 1 か月後に組織を採取した。毒性所見を表 253 に示した。

死亡率は、全ての群で同様であった。

摂餌量では、投与量の増量後に中及び高用量群に減少がみられたが、投与による一貫した影響はみられなかった。

中枢神経系の機能及び眼底検査では、投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査でみられた多くの変化は投与終了 4 週間後にはみられなくなった。

尿検査では、投与による変化はみられなかった。

剖検では、中及び高用量群で盲腸の膨満が認められた。

腫瘍発生率は全ての群で同様であり、サリノマイシン Na が発がん性を示す兆候はなかった。

EFSA は、20.7%サリノマイシン Na 原体（発酵産物）に発がん性がないと判断した。また、投与による多数の影響は比較的重要性が低く、薬理作用と密接に関連していた。この試験では NOEL を設定することはできないが、最低用量でみられた影響の性質を考慮すると LOEL とみなすことが可能であることから、本試験におけるサリノマイシン Na の LOEL は 1.5 mg/kg 体重/日と考えた。（参照 20）[EFSA 2007 p5]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、全投与群で血液学的検査及び血液生化学的検査において、投与による影響がみられたことから、本本試験におけるサリノマイシン Na の LOEL は 1.5 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性はみられなかった。

表 253 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における毒性所見 吉田専

門委員修文

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
6.0→9.0	<ul style="list-style-type: none"> ・増量後に体重減少及び一般状態の悪化 ・増量後に体重増加の抑制 ・MCHC 及び PLT の増加、PCT の増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・CKの低下、ALTの低下、ASTの増加（雌雄）、血清タンパク質の増加、BUN及びBilの増加 ・肝臓及び腎臓の相対重量（脳重量に対して、雄）の減少 ・耳下腺の腺房細胞の肥大
3.0→6.0	<ul style="list-style-type: none"> ・増量後に体重増加の抑制 ・MCHC及びPLTの増加、PCTの増加（散発） ・CKの低下、ALTの低下、ASTの増加（雌）、血清タンパク質の増加、BUN及びBilの増加 ・肝臓及び腎臓の相対重量（脳重量に対して、雄）の減少 ・耳下腺の腺房細胞の肥大
1.5→3.0	<ul style="list-style-type: none"> ・MCHC及びPLTの増加（散発） ・CKの低下（散発） ・ALTの低下、ASTの増加（雌）、BUN及びBilの増加 ・肝臓及び腎臓の相対重量（脳重量に対して、雄）の減少

1

【吉田専門委員修文】

RBC, Ht, Hb の変化がないので、MCHC の記載は不要かもしれません。以下、同じです。

2

3

(6-5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

4

ラット（SD系、5週齢、雌雄各85匹/投与群、雌雄各135匹/対照群）にサリノマイシン Na（飼料級、430 µg（力価）/mg 及び 440 µg（力価）/mg）を混餌投与（0、100、200、400又は600 ppm）し、2年間慢性毒性試験が実施された。投与開始2年後に、雌雄各35匹/群について臨床及び病理学的検査を実施し、その他の項目については全例について検査した。また、残りの雌雄各50匹/群について、雄では26か月間、雌では28か月間まで投与を延長し、発がん性試験が実施された。毒性所見を表264に、腫瘍発生率を表275に示した。

10

11

死亡率は、600 ppm 投与群の雄で最も低かったが、雌では対照群と投与群で差はみられなかった。

12

13

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与による影響は認められなかった。

14

15

臓器重量では、400 ppm 以上投与群で盲腸重量（内容物を含む）の増加がみられた。

16

剖検及び病理組織学的検査では、対照群を含む全ての群で自然発生腫瘍及び加齢に伴う変化がみられたが、投与に起因する変化は認められなかった。

17

18

腫瘍の発生頻度及び発生時期には、対照群と投与群で大きな差はみられず、投与量との関連性も認められなかった。

19

20

以上から、本試験におけるサリノマイシン Na（飼料級）のNOELは400 ppm（雄：16.9 mg/kg 体重/日、雌：20.3 mg/kg 体重/日）であり、催腫瘍性はないと考えられた。

21

22

また、サリノマイシン Na（飼料級）の400 ppmは精製級に換算すると約170 ppmに

1 相当するが、サリノマイシン Na (精製級) のラット 2 年間慢性毒性試験で得られた NOEL
 2 は 130 ppm であったことから、サリノマイシン Na (飼料級) はサリノマイシン Na (精
 3 製級) より毒性は低いと考えられた。(参照 24) [メーカー資料 V, 概要, 抄録 p12、p17(別表),
 4 p25(別表)]、[メーカー資料 V, 概要, 抄録 p14、p18(別表), p31(別表)]

5 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、600 ppm 投与群で、一般状態への影響 (削
 6 るい瘦及び被毛粗剛)、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたことから、サリノマイ
 7 シン Na (飼料級) の NOAEL は 400 ppm (サリノマイシンとして雄 7.327 又は 7.44
 8 mg/kg 体重/日相当²⁷、雌 8.73 又は 8.93 mg/kg 体重/日 17 相当) と判断した。発がん性
 9 はみられなかった。

10 【事務局より】

(1) 本試験は、試験時期及び試験計画から判断して一つの試験と考えましたので、
 参照 23 の 2 つの試験を一つにまとめて記載しています。

【荒川専門委員コメント】

承知しました。

(2) 400 ppm 投与群でみられた盲腸の重量の増加は毒性所見としていませんが、こ
 れでよいかご検討お願いいたします。

【荒川専門委員コメント】

毒性試験に詳しい方の判断にお任せします。

11 表 264 ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験における毒性所見 吉田専門委員修文

投与量	毒性所見
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 削るい瘦、被毛粗剛 体重増加抑制、摂餌量減少 肝臓等の絶対重量減少及び相対重量増加
400 ppm 以下	毒性所見なし

13 表 275 ラットを用いた 26 か月間 (雄) ~28 か月間 (雌) 発がん性試験における腫
 14 瘍発生率 (%)

性別	投与量 (ppm)				
	0	50	100	200	400
雄	87.0	86.0	94.0	76.0	76.0
雌	94.0	92.0	94.0	96.0	87.8

16 ²⁷ 試験に用いたサリノマイシン Na の純度が 430 及び 440 µg (力価)/mg であることから、それぞれの
 純度で計算出した。

1 (7-6) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

2 イヌ（ビーグル種、5か月齢、雌雄各4匹/群、追加群：2匹/群）に20.6%サリノマイ
3 シンNa原体をカプセルに詰めて経口投与（原体として0、0.5、2.5又は12.5 mg/kg体
4 重/日）し、1年間慢性毒性試験が実施された。追加群は、投与開始3か月後に検査に供
5 し安楽死させた。血液及び尿の採取、身体検査、眼検査及び神経学的検査（脳神経機能、
6 脊髄分節反射及び姿勢反応）を試験期間中に定期的実施した。心電図検査は、試験終
7 了時に実施した。毒性所見を表286に示した。

8 死亡は、12.5 mg/kg投与群の雌雄各1例であり、重度の四肢の脱力、流涎及び痩せ細
9 りがみられた。

10 脳神経機能を示す反射応答（瞬目、瞳孔及び角膜）には投与による影響はなかった。

11 眼検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因
12 する影響はみられなかった。

13 剖検では、試験の終了前までの死亡例において、いくつかの器官で血管の変化（充血
14 又は紅斑（red patches））がみられた。

15 病理組織学的検査では、0.5 mg/kg体重/日投与群の1例で軽度のミエリン喪失がみら
16 れたが、量的にも質的にも高用量群における影響とは異なり、投与によるものではない
17 と考えられた。

18 12.5 mg/kg体重/日の用量で深刻な神経毒性がみられたが、それ以下の用量では認め
19 られなかった。心臓への影響は高用量においてもみられなかった。

20 以上から、本試験におけるNOELは原体として2.5 mg/kg体重/日であり、サリノマ
21 イシンNaとして0.5 mg/kg体重/日と考えられた。（参照12）[EFSA 2004a p28]

22 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、原体として12.5 mg/kg体重/日投与群で
23 神経毒性がみられたことから、本試験における原体のNOAELは2.5 mg/kg体重/日（サ
24 リノマイシンNaとして0.5~~215~~ mg/kg体重/日²⁸相当）と判断した。

25 表286 イヌを用いた1年間慢性毒性試験における毒性所見 吉田専門委員修文

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
12.5	<ul style="list-style-type: none">・死亡（雌雄各1例）・重度の流涎及び削瘦せ細り（死亡例）・歩様異常、四肢の脱力、首の過伸展、呼吸困難、衰弱、運動失調・体重増加の抑制・伸筋又は屈筋の反射抑制、膝蓋腱反射の抑制、・立ち直り反射及び視覚的置換反応試験（visual displacement reaction tests）における異常応答・死亡例を除く全動物で末梢神経障害（ミエリンの喪失、一次軸索変性及びウォラー様変性）
2.5 以下	所見なし

28 原体中のサリノマイシンNaの含有量を考慮して算出した。

【事務局より】

以下の訳のご確認をお願いいたします。

「stilted gait」→歩様異常

「tonic neck reflex」→緊張性頸反射

「visual displacement reaction tests」→視覚的置換反応試験

「primary axonal degeneration」→一次軸索変性

【中山専門委員コメント】

これらの訳でよいと思います。

【山中専門委員コメント】

(stilted gait について) 竹馬様歩行 (様)、木馬様歩行と呼ばれる状態だと思えます。ここ数十年はロボット様とも言っているようです。関節の動きがぎこちなくなる状態です。

3 ~~(7) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)~~

4 ~~イヌ (品種不明、雌雄各 4 匹/群) に 20%サリノマイシン Na を含む原体を、カプセル~~
 5 ~~を用いて経口投与 (原体として 0、0.5、2.5 又は 12.5 mg/kg 体重/日 (サリノマイシン Na~~
 6 ~~として 0、0.10、0.52 又は 2.58 mg/kg 体重/日相当)) し、1 年間慢性毒性試験が実施さ~~
 7 ~~れた。毒性所見を表 287 に示した。~~

8 ~~最高用量の 12.5 mg/kg 体重/日投与群で、早期の死亡 (雌雄各 1 例) がみられた。~~

9 ~~眼検査、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因~~
 10 ~~する影響はみられなかった。~~

11 ~~神経学的検査では、12.5 mg/kg 体重/日投与群で、瞬目反射がみられず、屈筋/伸筋反~~
 12 ~~射及び膝蓋腱反射の抑制がみられた。~~

13 ~~病理組織学的検査では、末梢神経障害の他に投与に起因する影響はみられなかった。~~

14 ~~この試験の NOEL は、原体として 2.5 mg/kg 体重/日と考えられ、サリノマイシン Na~~
 15 ~~として 0.50 mg/kg 体重/日²⁹に相当した。(参考 13) [EFSA 2004c p29]~~

16 ~~食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、発酵物として 12.5 mg/kg 体重/日投与群~~
 17 ~~(サリノマイシン Na として 2.58 mg/kg 体重/日) で神経毒性がみられたことから、本~~
 18 ~~試験における NOAEL をサリノマイシン Na として 0.52 mg/kg 体重/日と設定した。~~

表 287 ~~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
12.5	・早期の死亡 (雌雄各 1 例)

²⁹ 参照 13 では、用量の 0.52 mg/kg 体重/日の数値を丸めて 0.50 mg/kg 体重/日と記載していると考えられる。

	<ul style="list-style-type: none"> ・四肢の脱力及び又は運動失調、流涎並びに歩様異常 ・体重増加量及び摂餌量の減少 ・瞬き反射がみられず、屈筋/伸筋反射及び膝蓋腱反射の抑制 ・末梢神経障害（ミエリンの喪失、一次軸索変性及びウォラー様変性）
2.5 以下	所見なし

1

【事務局より】

本試験は、上記のイヌの1年間慢性毒性試験と同一の試験のように考えられますが、瞬目反射について結果が異なっているように考えられます。

上記の試験と本試験は同一の試験と考えて、記載を一つにしてよいかご検討お願いいたします。

【吉田専門委員コメント】

同じ試験のように見受けられます。

【荒川専門委員コメント】

毒性試験に詳しい方のご判断にお任せします。

2

3 (8) 発がん性試験（マウス）

4 マウス（CD-1系、雌雄各100匹/群）に20.6%サリノマイシンNa含有原体を2年間
5 混餌投与（原体混餌濃度：0、50、200又は800ppm（32週以降600ppmに変更³⁰）、
6 サリノマイシンNaとして1.5、6.2又は24.7mg/kg体重/日（32週以降18.6mg/kg体
7 重/日）に相当）し、発がん性試験が実施された。毒性所見を表298に示した。

8 生存率には、投与による影響はみられなかった。

9 血液学的検査では、投与による影響はみられなかった。

10 剖検及び病理組織学的検査では、~~上記の~~尾部の病変を除き、腫瘍性及び非腫瘍性のい
11 ずれの病変の発生率についても投与による影響はみられなかった。

12 以上より、このサリノマイシンNa原体は発がん性を有するエビデンスはないと結論
13 づけられた。また、本試験におけるNOELは200ppmであった。これは、原体として
14 28～35mg/kg体重/日に相当し、サリノマイシンNaとして5.8mg/kg体重/日に相当し
15 た。（参照12）[EFSA 2004a p29]

16 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、最高用量群で投与による一般状態への影
17 響及び体重増加抑制がみられたことから、本試験におけるNOAELは原体として200ppm
18 （サリノマイシンNaとして5.8mg/kg体重/日相当）と判断した。

19

20 表298 マウスを用いた発がん性試験における毒性所見 吉田専門委員修文

投与量 (ppm)	毒性所見
800→600	・うずくまり姿勢、 ≡ 尾部の病変（尾先端部の欠如、先端部から後部まで

³⁰ 過剰な体重増加抑制がみられたため、用量を減量した。

	の黒ずみ、かさぶた、腫れ等) の発生率の増加 ・ 体重増加抑制
200 以下	所見なし

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

(9) 発がん性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雄 : 51~52 匹/群、雌 : 50~52 匹/群) に 10%サリノマイシン Na 原体 (炭酸ナトリウム添加により含有濃度 10%に調整した菌糸体) を 30 か月間混餌投与 (サリノマイシンとして 0、2.5、5 又は 10 mg/kg 体重/日に相当) し、その後 4 週間観察して発がん性試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられた。死亡率、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査では、投与による影響はみられなかった。

以上から、10 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制がみられたことから、サリノマイシンの NOEL は 5 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性はみられなかった。(参照 12) [EFSA 2004a p30]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、10 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL はサリノマイシンとして 5.8 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性はみられなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 二世世代生殖毒性試験 (マウス)

マウス (ICR 系、F₀ 世代~F_{2b} 世代) にサリノマイシン Na (純度 903 µg(力価)/mg) を連続して混餌投与 (0、10、30 又は 100 ppm) し、~~二~~三世代生殖毒性繁殖試験が実施された。小林専門委員修文

F₀ 世代 (雌雄各 20 匹/群) に 3 か月間投与した後、交配して得られた F_{1b} (雌雄各 30 匹/群) を育成し、交配を繰り返した。得られた妊娠母動物 (10~14 匹/群) を用い、出産前の胎児について外表、内臓及び骨格検査を行った。残りの母動物 (15~18 匹/群) は自然分娩させ、得られた F_{2b} (雌雄各 44~72 匹/群) を 3 か月間育成後、剖検及び臓器重量の測定を行った。

各世代ともに交配前の飼育期間中 (91 日間) の死亡率及び一般状態に投与による影響は認められなかった。体重では、F₀ 及び F_{1b} 世代の 100 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量の低下がみられた。また、F_{1b} 世代の 30 ppm 投与群で離乳直後に一時的な体重低下がみられた。

交尾率、妊娠率及び出産率については、各世代ともに投与による影響は認められなかった。

各世代の 100 ppm 投与群の妊娠母動物において、体重増加抑制及び摂餌量の低下がみられた。また、F_{1b} 世代の 30 ppm 投与群の初回妊娠時にやや体重増加抑制がみられた。哺育期間中は、各世代ともに 100 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制がみられた。

胎児については、100 ppm 投与群の雌の生存胎児に体重増加抑制及び骨格全般の化骨遅延がみられた。30 ppm 投与群では尾椎及び前肢中節骨の化骨遅延がみられた。

1 産児については、離乳後 13 週間育成した F_{2b} の 剖検内臓検査 において 100 ppm 投与
2 群の雌雄で脾臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。骨格検査では、100 ppm 投与群
3 で過剰胸骨核の出現頻度の上昇がみられた。 桑形専門委員修文

4 以上より、サリノマイシンの NOEL は 30 ppm (4.72~5.83 mg/kg 体重/日) と考え
5 られた。(参照 6) [追加資料 1、抄録 p4、別表 1、別表 6-1、6-2、6-3]

6 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、30 ppm 投与群で認められた F_{1b} の初回妊
7 娠時の体重増加抑制及び胎児の骨化不全は明確に投与の被験物質の影響とはいえないと
8 考えた。また、30 ppm 投与群の雌雄における離乳直後の体重増加抑制は再現性が認め
9 られたが (F_{1b} の第 1 及び 2 産)、第 2 産は出産児数が対照群よりも 3 匹多いことによる
10 可能性が高く、被検物質による影響ではなく、また、育成期間中の発育、形態等に影響
11 がみられなかったため、被験物質の影響ではないと考えた。

12 以上のことから、100 ppm 投与群で親動物及び生存胎児の体重増加抑制がみられたこ
13 とから、親動物及び胎児に対する NOAEL をいずれも 30 ppm (サリノマイシンとして
14 4.308~5.326 mg/kg 体重/日 31相当) と判断した。 桑形専門委員修文

15 **【小林専門委員コメント】**

別表 6-3 の表を見ますと、30ppm 群において、外形異常 0、骨格異常 0 となってい
ます。

【桑形専門委員コメント】

- (1) 30 ppm でみられた化骨不全の頻度が不明です。(別表 6-3 には記載なし)
- (2) 専門調査会の判断について

案の記載だと、30ppm 群でみられた変化を影響としたのかしなかったのかが不
明のまま NOAEL が設定されています。資料から判断して 30 ppm 群でみられた
変化は暴露による変化ではないと考えました。

調査会として 30 ppm で認められている変化を再考し、影響としなかった (ある
い影響とした) 理由を追記して NOAEL を設定する必要があります。

30 ppm: (1)雌雄とも離乳直後に体重増加抑制あり (F_{1b} の第 1 産および第 2 産
ともに雌雄に同じ事象が起きている。別表 6-1、6-2 所見欄参照。)

(2)F_{1b} の初回妊娠時に体重増加抑制あり。

(3)次世代: 胎児は骨化不全が認められたが (胎児体重に差はないことか
ら、ごく軽度な発育不全と推察)、出産児では体重等の発育に影響な
し。

判断: (2)、(3)からは 30 ppm で認められた変化は明確に被験物質の影響とはいえ
ない。

(1)は F_{1b} の 2 産とも、雌雄の離乳時体重減少に再現性がある。しかし、第
2 産は出産児数が対照群よりも 3 匹多いことが起因している可能性が高く
被験物質投与による影響ではない。また、育成期間中の発育、形態等に影響

31 純度を考慮して算出した。

がないので影響としない。

これらの理由から、30 ppm 群で認められた変化は影響ではない。

(2) 生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、約 8 週齢、雌雄各 10 匹/群) に 12.5%サリノマイシン Na 製剤を交配 2 週間前から妊娠期間及び哺育期間 (21 日間) を通し F₁ 児動物の離乳が終了するまで混餌投与 (サリノマイシンとして 0、75、150 又は 250 ppm) し、生殖毒性試験が実施された。摂餌量より求めた親動物の体重当たりのサリノマイシン摂取量 (mg/kg 体重/日) は、表 30 に示した。

表 30 摂餌量より求めた親動物のサリノマイシン摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群 (混餌濃度 ppm)	雄	雌
75	4.6~7.1	7.0 (交配前) ~17.3 (泌乳期)
150	10~15	14 (交配前) ~36 (泌乳期)
250	17~23	21 (交配前) ~51 (泌乳期)

F₀ 親動物の一般状態では、150 ppm 以上投与群の雌で円背~~姿勢~~桑形・小林専門委員修文がみられ、250 ppm 投与群の雌で~~削瘦身~~ (6/10 例) がみられた。桑形専門委員修文体重では、150 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制がみられ、~~250 ppm 投与群の交配前及び授乳期の雌で体重減少がみられた~~。摂餌量では、250 ppm 投与群の雌雄で減少がみられた。桑形専門委員修文

剖検では、250 ppm 投与群の雌でみられた平均着床数の減少~~以外はを除き~~、雌雄ともに投与に起因すると考えられる異常はみられなかった。桑形専門委員修文

交尾率、妊娠率及び出産率には、投与による影響はみられなかった。~~平均生産児数で~~ 250 ppm 投与群で~~平均生児数の~~減少がみられた。F₁ 児動物の体重増加~~抑制が量では、~~ 75 及び 150 ppm 投与群で僅かに~~減少がみられ~~、250 ppm 投与群では顕著であった。出生 21 日後の F₁ 児動物の生存率には、投与による影響はみられなかった。(参照 26) [追加資料 4、p12、p28(別表)、p33(別表)] 桑形専門委員修文

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、150 ppm 投与群の親動物で体重増加抑制がみられたことから、親動物に対する NOAEL は 75 ppm (雄で 4.6~7.1 mg/kg 体重/日、小林専門委員修文、雌で 7.0~17.3 mg/kg 体重/日) と判断した。児動物に対する NOAEL は、~~150/250~~ ppm 以上 投与群で体重増加抑制が~~みられ~~顕著であったことから、75 ppm (7.014~17.336 mg/kg 体重/日) と判断した。

【桑形専門委員コメント】

児に対する NOAEL は 75 ppm を提案します。

理由) 児動物については 75 および 150ppm 投与群ともに「平均増体重量が対照群よりわずかに低かった」と同じ記載があります。しかし、150ppm 投与群では、母動物の体重増加抑制を伴い、75ppm では伴っていません。したがって、これ

らの情報のみで 150ppm 投与群でみられた僅かな低値を影響としないとする根拠がないと判断しました。

【小林専門委員コメント】

(追加資料 4 の p13 には)「F₁については、平均増体重が対照群よりわずかに低かった。」とありますが、統計的有意差があったかは不明ですが、平均増体重 (21 日後) の対照群と差を算出すると、雄の 75ppm では約 12%減、150ppm では約 14%減、250ppm では約 32%減、雌の 75ppm では約 14%減、150ppm では約 14%減、250ppm では約 30%減となります。

F₀は 150ppm で体重抑制があり、NOAEL は 75ppm となっております。

雌雄ともに 75 および 150ppm で見られた 12~14%の平均増体重の減少を影響ありとするのかですが、F₀の 150ppm 以上の雌雄で見られた体重増加抑制を加味して、F₁の NOAEL を 75ppm と判断するをしたいと思います。

1

2

(3-2) 二世世代生殖毒性試験 (ラット)

3

ラット (SD 系、F₀ 世代: 雌雄各 28 匹/群、F_{1b} 世代: 雌雄各 24 匹/群) に 12%サリノマイシン Na 製剤を混餌投与 (サリノマイシンとして 1.1~4.8、2.7~13.3 又は 6.6~32.6 mg/kg 体重/日) し、~~二~~^三世代生殖毒性繁殖試験が実施された。小林専門委員修文

4

最高用量群の親動物 (雌雄) で体重増加量及び摂餌量の僅かな減少がみられた。児動物では高用量群及び中用量群で明らかな平均体重の低下がみられた。また、F_{1a} 世代の児動物においても僅かな低下がみられた (F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b} 世代の児動物では低下はみられなかった)。

5

10 成体の剖検及び臓器重量、受精率、妊娠率、同腹児数、生存胎児率、哺育率、児動物の生存率及び児動物における肉眼的異常検査では、投与による影響はみられなかった。

11 NOEL は、F_{1a} 世代の児動物の体重低下がみられたことから、サリノマイシンとして

12 1.1 mg/kg 体重/日であった。(参照 12) [EFSA 2004a p30]

13 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、6.6~32.6 mg/kg 体重/日投与群の親動物

14 で体重増加量及び摂餌量の僅かな減少がみられたことから、親動物に対する NOAEL は

15 2.7~13.3 mg/kg 体重/日と考えた。児動物に対しては、2.7~13.3 mg/kg 体重/日投与群

16 で体重低下がみられたことから、児動物に対する NOAEL は 1.1~4.8 mg/kg 体重/日と

17 考えた。

18

19

(4-3) 二世世代生殖毒性試験 (ラット) <参考資料>³²

20 ラット (SD 系、F₀ 世代~F_{2b} 世代) にサリノマイシン Na (飼料級、純度: 440 µg (力価)/mg) を混餌投与 (0、100、200 又は 400 ppm) し、二世世代生殖毒性試験が実施された。

21 F₀ 世代 (雌雄各 35 匹/群) に 13 週間投与後、交配を行い、自然分娩させて F_{1a} 及び

22 F_{1b} を得た。F_{1b} (雄 63~84 匹/群、雌 65~79 匹/群) を 13~14 週間育成した後、交配

³² 動物が摂取したサリノマイシン量が不明であることから、参考資料とした。

1 し、母動物 (F_{1b}、30~40 匹/群) を自然分娩させ F_{2a} 及び F_{2b} を得た。残りの母動物 (F_{1b}、
2 22~26 匹/群) は妊娠末期に胎児 (F_{2a}) の骨格観察を行った。F_{2b} (雄 85~133 匹/群、
3 雌 88~137 匹/群) は 13~14 週間育成した後、剖検した。

4 いずれの世代の親動物においても、交配前の飼育期間中 (13 週間) の一般状態には投
5 与による影響はみられなかった。体重では、各世代ともに 400 ppm 投与群で体重増加抑
6 制及び摂餌量の低下がみられた。

7 分娩所見では、F₀ 及び F_{1b} の各世代ともに投与に起因する変化はみられなかった。

8 児動物の生後発育については、400 ppm 投与群の体重で初産児 (F_{1a}、F_{2a}) 及び次産
9 児 (F_{1b}、F_{2b}) とともに体重増加抑制がみられ、膣開口の時期の遅延がみられた。

10 児動物の生後 4 日生存率及び離乳率では、投与による差はみられなかった。

11 妊娠末期の胎児 (F_{2b}) の骨格観察では、投与に起因する異常、変異及び化骨遅延はみ
12 られなかった。

13 以上から、本試験におけるサリノマイシン Na (飼料級) の NOEL は 200 ppm と考
14 えられた。(参照 24) [メーカー資料 V, 概要, 抄録 p13, p18(別表), p27-28(別表)]

15 **【事務局より】**

参照 24 の抄録には、「分娩所見」としか記載されていません。具体的に記載したほ
うがよいかご検討お願いいたします。

【荒川専門委員コメント】

毒性試験に詳しい方のご判断にお任せします。

【小林専門委員コメント】

これ以上具体的になことがわからず、書けないならばこのままにして下さい。参
考資料でもあることから良しと考えたらいかがでしょうか。

【桑形専門委員コメント】

具体的に記載がないのであれば、このままでいいです。

16
17 **(5-4) 発生毒性試験 (マウス)**

18 マウス (ICR 系、雌 36~42 匹/群) にサリノマイシン Na (精製級、純度 : 920 µg(力
19 価)/mg) を妊娠 6 日から 8 日間連続強制経口投与 (0、4、12 又は 36 mg/kg 体重) し、
20 胎児及び新生児に及ぼす影響が調べられた。

21 母動物では、36 mg/kg 体重投与群で、運動量の減少、眼球突出、呼吸遅延及び流涎が
22 みられ、死亡は 40 例中 13 例であった。体重変化では、36 mg/kg 体重投与群で妊娠期
23 間中に発育停滞がみられたが、哺育期間中にはいずれの群も順調な発育を示した。

24 胎児については、一腹当たりの着床数、胎児生存率及び胎児体重に対して、投与によ
25 る変化はほとんどみられなかった。骨格検査では、12 mg/kg 体重投与群に腰肋骨増加、
26 36 mg/kg 体重投与群に頸肋骨増加及び胸骨格非対照がみられたが、用量依存性がなく
27 投与による影響とは考えられなかった。内臓検査では、全ての群で著変はみられなかつ
28 た。桑形専門委員修文

29 児動物については、36 mg/kg 体重投与群に総着床数に対する出生児数の割合低下及

1 び出生児体重の低下がみられた。しかし、以後の発育では体重に投与による影響はみら
2 れなかった。児の発育・分化状態 桑形専門委員修文については、投与群に耳介展開、
3 小林専門委員修文皮膚毛生、門歯萌出及び眼瞼開裂の遅れが散見されたが、著しい変化
4 はみられなかった。骨格及び内臓検査では 36 mg/kg 体重/日投与群に肋骨癒合着 小林專
5 門委員修文がみられた。臓器重量では、~~12 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓及び腎臓の
6 絶対重量の増加並びに肺の相対重量の減少がみられ、雌では子宮の相対重量増加がみ
7 られた。~~ 桑形専門委員修文 36 mg/kg 体重/日投与群において~~では~~、雄で心臓、肺、腎臓及
8 び精巣で相対重量の減少がみられ、雌では子宮の絶対及び相対重量の増加並びに肺の相
9 対重量の減少がみられた。(参照 4) [メーカー資料 I 概要、抄録 p3, p9]

10 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、36 mg/kg 体重投与群で死亡例がみられ、
11 12 mg/kg 体重/日投与群では投与による影響がみられていないことから、母動物に対す
12 る NOAEL は 12 mg/kg 体重/日 (サリノマイシンとして 11.04 mg/kg 体重/日 ³³相当)
13 と判断した。児動物については、3612 mg/kg 体重/日投与群で総着床数に対する出生児
14 数の割合低下及び出生児の体重低下臓器重量の変化がみられたことから、児動物に対す
15 る NOAEL は 124 mg/kg 体重/日 (サリノマイシンとして 113.68 mg/kg 体重/日 ²³相当)
16 と判断した。胎児については、36 mg/kg 体重/日投与群では着床数に対する生存児数の
17 割合 (81%) が 12 mg/kg 体重/日以下投与群の割合 (89~92%) と比べて著しく低いこ
18 と及び体重増加抑制傾向がみられた投与による影響がみられなかったことから、胎児に
19 対する NOAEL は 12 mg/kg 体重/日 (サリノマイシンとして 11.04 mg/kg 体重/日 ²³相
20 当) と判断した。胎児と新生児でみられた変化は、いずれも母動物に顕著な影響がみら
21 れた用量での変化であった。催奇形性はみられなかった。

22

【小林専門委員コメント】

(児動物の NOAEL について)

児動物でみられた 12 mg/kg 体重/日投与群における臓器重量の変化は、毒性と考
えないので、NOAEL は 12 mg/kg 体重/日と考えます。

(胎児の NOAEL について)

36mg/kg/day では、生存児数/着床数(81%)が 12mg/kg/day 以下の群 (89~92%)
と比して著しく低い、という根拠から「胎児に対する NOAEL は 12 mg/kg 体重/
日」と考えます。

【桑形専門委員コメント】

(1) 申請者が判断した NOAEL (あるいは NOEL) が見つけられませんでした。

(2) 器官重量：実重量と比体重値の両方に変化がないものは削除してください。

⇒12 mg/kg 投与群では臓器重量に影響なし。

(3) 36 mg/kg 群でみられた変化は申請書の記載どおり、強い母毒性が認められて
いる用量なので二次的な変化であると考えますが、記載は残していいと思いま
す。

³³ 純度を考慮して算出した。

(4) 案では児動物の NOAEL が 4 mg/kg となっていますが、12 mg/kg を提案します。

母動物；NOAEL 12 mg/kg(36mg/kg 群では死亡例あり)

胎児：NOAEL 12 mg/kg(36 mg/kg 群で体重増加抑制傾向あり)，催奇形性なし

新生児：NOAEL 12 mg/kg (36 mg/kg 群では総着床数に対する出生児数の割合低下及び出生児体重の低下あり。)

また、胎児と新生児については、いずれも母動物に顕著な影響が見られた用量で変化がみられたことを記載したほうが良いと思います。

1

2 (6-5) 発生毒性試験 (ラット)

3 ~~妊娠~~ラット (SD 系、雌 25 匹/群) にサリノマイシン Na 製剤を妊娠 ~~6～日から~~16 日
4 ~~にまで~~1 日 1 回強制経口投与 (サリノマイシン Na として 0、1、3 又は 10 mg/kg 体重
5 /日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日³⁴に剖検し、母動物及び胎児への毒性
6 影響が調べられた。[小林専門委員修文]

7 母動物の一般状態では、10 mg/kg 体重/日投与群において、立毛、円背~~姿勢~~及び~~自発~~
8 ~~運動量低下~~~~行動抑制~~[桑形専門委員修文]の他に、体重増加~~抑制~~[小林・桑形専門委員修文]及
9 び摂餌量の減少がみられた。3 mg/kg 体重/日投与群では、約 4 分の 1 の~~動物症例~~[小林・
10 ~~桑形専門委員修文~~]に、立毛、円背~~姿勢~~[桑形専門委員修文]及び被毛粗剛がみられた。

11 着床数、胚・胎児死亡数、胎児体重並びに胎児の内臓及び骨格の異常について、投与
12 による影響はみられなかった。また、化骨遅延もみられなかった。

13 以上より、本試験における NOEL は、サリノマイシンとして 1 mg/kg 体重/日と判断
14 された³⁵。催奇形性はみられなかった。(参照 12) [EFSA 2004a p30]

15 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、3 mg/kg 体重/日投与群の母動物において
16 一般状態への影響 (立毛、円背~~姿勢~~及び被毛粗剛) がみられたことから、母動物に対す
17 る NOAEL はサリノマイシンとして 1 mg/kg 体重/日と判断した。胎児では投与による
18 影響がみられなかったことから、胎児に対する NOAEL はサリノマイシンとして 10
19 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]

20

【小林専門委員コメント】

投与期間の記載方法について、統一してください。

(例えば、「妊娠〇～〇日」又は「妊娠〇日から〇日まで」等)

【事務局より】

投与期間が妊娠期間内の場合には「妊娠〇～〇日」と記載し、この記載が難しい投
与期間の場合 (例えば、交配前から妊娠期間までの投与) には、「交配前〇日から妊娠

³⁴ 本試験は OECD ガイドライン 414 に従って実施しており、剖検は出産予定日の前日と考えられることから、20 日とした。

³⁵ 参照 12において、用量は Na 塩として記載されているが、NOEL はサリノマイシンとして記載されている。

○日まで」といった記載にいたします。

1 2 (7-6) 発生毒性試験 (ラット)

3 ~~妊娠~~ラット (SD 系、25~27 匹/群) を用いてサリノマイシン Na 原体 (飼料級、430
4 µg (力価)/mg) を妊娠 ~~7~日から~~17 日~~にまで~~強制経口投与 (原体として 0、2、6 又は 20
5 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。

6 母動物及び妊娠末期の胎児には、投与に起因する異常所見は認められなかった。催奇
7 形性はみられなかった。(参照 24) [メーカー資料 V, 概要, 抄録 p14, p18(別表), p29(別表)]

8 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、母動物及び胎児に投与による影響がみら
9 れなかったことから、本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL は原体として最
10 高用量の 20 mg/kg 体重/日 (サリノマイシンとして 8.6 mg/kg 体重/日 ~~36~~相当) と判断し
11 た。催奇形性はみられなかった。

12 13 (8-7) 発生毒性試験 (ウサギ)

14 ウサギ (品種不明、交配雌、23 匹/群) にサリノマイシン Na 原体 (発酵産物) を妊娠
15 ~~6~日から~~29 日~~にまで~~混餌投与 (サリノマイシン Na として 0、5.0、15.0 又は 45.0
16 ppm) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 6 日から 24 日までのサリノマイシン Na 摂
17 取量は、0.2、0.5 又は 1.1 mg/kg 体重/日に相当した。妊娠 29 日に剖検した。数例は試
18 験期間中に全く摂餌せず試験から除外され、各群それぞれ 19、17、18 及び 18 匹のデー
19 タがまとめられた。

20 投与群の体重増加量は、投与開始時から~~対照群より~~濃度依存的に減少し、45.0 ppm 投
21 与群では有意な差がみられた。これは、摂餌量の減少と関連していた。小林専門委員修
22 文

23 ~~受胎率生殖及び出産率妊娠に関して~~は全ての群で同様であった。低体重 (対照群の平
24 均胎児体重の 60%未満) の胎児数が 15.0 ppm 及び 45.0 ppm 投与群で増加した。15.0
25 ppm 投与群では同腹胎児数が多かったことから、投与による影響とは考えられなかった
26 が、45.0 ppm 投与群でみられた変化は投与によるものと考えられた。小林専門委員修
27 文

28 胎児の内臓検査では、投与に起因する異常はみられなかった。骨格検査では、45.0 ppm
29 投与群で化骨遅延がみられた。これは母動物の栄養状態が悪かったことによると考えら
30 れ、母動物への毒性による二次的な影響と考えられた。

31 15.0 ppm 投与群では毒性影響がみられなかったことから、NOEL は母動物の毒性に
32 基づきサリノマイシンとして 0.5 mg/kg 体重/日と設定された。(参照 15) [EFSA 2006 p8]

33 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、45.0 ppm 投与群の母動物において体重増
34 加抑制がみられたことから、母動物に対する NOAEL は 15.0 ppm (サリノマイシン Na
35 として 0.5 mg/kg 体重/日~~相当~~) と判断した。胎児では投与による影響がみられなかった
36 ことから、胎児に対する NOAEL は最高用量の 45.0 ppm (サリノマイシン Na として
37 1.1 mg/kg 体重/日~~相当~~) と判断した。催奇形性はみられなかった。

³⁶ 純度を考慮して算出した。

1
2

【事務局より】

参照 15 では、各投与群のサリノマイシンの摂取量を Na 塩としての量で記載していますが、結論の NOEL においてはサリノマイシン量として記載しています。

本専門調査会の判断として、NOAEL はサリノマイシン Na としての量の記載でよいかご検討お願いいたします。

【荒川専門委員コメント】

実際に使用されるのがサリノマイシン Na であるならば、サリノマイシン Na の量で書いた方が良いでしょうと思います。

【小林専門委員コメント】

よいと思います。

【桑形専門委員コメント】

サリノマイシン Na 塩として記載でよいと考えます。

3

4 **(9-8) 発生毒性試験 (ウサギ)**

5

6 **妊娠**ウサギ (日本白色腫、15 匹/群) を用いてサリノマイシン Na (純度 903 µg(力
7 価)/mg) を妊娠 ~~6~日から~~18 日 ~~にまで~~強制経口投与 (0、0.125、0.25 又は 0.50 mg/kg
8 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。

9

10 母動物の一般状態、体重、摂餌量に、投与の影響と考えられる異常所見は認められな
11 かった。母動物の臓器重量及び病理学的所見にも、投与による影響は認められなかつた。

12

13 妊娠末期の剖検では、黄体数、着床数、生存胎児数及び吸収死亡胚数に投与による差
14 は認められなかつた。

15

16 生存胎児の体重及び性比では投与による差はみられず、外形、内臓及び骨格検査にも
17 投与に起因する異常は認められなかつた。

18

19 未経産雌ウサギを用いた予備試験において、1.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群で体重
20 増加抑制及び摂餌量の減少がみられたことから、本試験における 0.50 mg/kg 体重/日の
21 用量は、サリノマイシンの胎児毒性及び催奇形性の検討にあたって十分な高用量である
22 とし、本試験における NOEL は 0.50 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 6) [追加資料 1、
23 抄録 p4、別表 1、別表 7]

24

25 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、母動物及び胎児に対して投与による影響
26 が認められなかつたことから、本試験における NOAEL を最高用量の 0.50 mg/kg 体重/日
27 (サリノマイシンとして 0.45 mg/kg 体重/日 ³⁷相当) と判断した。催奇形性は認められな
28 かつた。

29

30 **(10-9) 発生毒性試験 (ウサギ)**

31

32 **妊娠**ウサギ (日本白色腫、8~10 匹/群) を用いてサリノマイシン Na (飼料級、440 µg

³⁷ 純度を考慮して算出した。

1 (力価)/mg) を妊娠 ~~6～日から~~18 日 にまで強制経口投与 (原体として 0、2、5 又は 10
2 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。

3 母動物及び妊娠末期の胎児には、投与に起因する異常所見は認められなかった。催奇
4 形性はみられなかった。(参照 24) [メーカー資料 V, 概要, 抄録 p14, p18(別表), p30(別表)]

5 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、母動物及び胎児に投与による影響がみら
6 れなかったことから、本試験における NOAEL は最高用量の 10 mg/kg 体重/日 (サリノ
7 マイシンとして 4.4 mg/kg 体重/日 ³⁸相当) と判断した。催奇形性はみられなかった。

9 (1 ~~1-0~~) 発生毒性試験 (ウサギ)

10 ウサギを用いた 2 つの発生毒性試験 (セグメント II) が同じ試験実施者グループによ
11 り実施され、評価された。

12 (試験 1)

13 妊娠ウサギ (ヒマラヤ種、15 匹/群) を用いてサリノマイシン原体 (菌糸体、10%サリ
14 ノマイシン含有) を 妊娠 6～18 日に強制経口投与 (~~投与時期及び投与期間不明~~、サリノ
15 マイシン Na として 0、0.25、0.63 又は 1.60 mg/kg 体重/日 に相当) し、発生毒性試験
16 が実施された。

17 母動物の体重及び摂餌量には投与による影響はみられなかった。母動物の剖検では肉
18 眼病変はみられず、臓器重量には投与による影響はみられなかった。

19 1.60 mg/kg 体重/日投与群の母動物のうち 4 例が帝王切開時まで妊娠を維持できな
20 かった。0.25 及び 0.63 mg/kg 体重/日投与群では妊娠維持できなかった母動物はなく、対
21 照群では 1 例であった。黄体数、同腹生存胎児数、胎児の体重及び体長、胎児生存率、
22 性比並びに胎盤の大きさ及び肉眼所見には、投与による影響はみられなかった。胎児の
23 外形、内臓及び骨格検査では、投与による異常は認められなかった。

24 この試験におけるサリノマイシン Na の NOEL は、帝王切開時まで妊娠を維持した
25 母動物数の減少に基づき、0.63 mg/kg 体重/日であった。(参照 12) [EFSA 2004a, p31(試
26 験 1)]

(投与時期及び投与期間について)

【小林専門委員コメント】

以下の試験 2 と同じ投与期間ではないでしょうか。

【桑形専門委員コメント】

同じ試験実施者で行われているので、2 本目の Seg. II 試験と同様に実施されたと理
解し、投与期間は妊娠 6-18 日に経口投与したと考えていいと思います。OECD—TG
に従って実施したとも記載があります。

28 (試験 2)

29 妊娠ウサギ (ヒマラヤ種、15 匹/群) を用いて 12%サリノマイシン Na 製剤を妊娠 6
30

³⁸ 純度を考慮して算出した。

1 ~~～日から~~18日~~にまで~~混餌投与（サリノマイシン Na として 0、2.3～4.1 又は 3.3～8.5
2 mg/kg 体重/日に相当）し、発生毒性試験が実施された。

3 両投与群において摂餌量の用量依存的な減少がみられ、一部の動物では飲水量の低下
4 もみられた。体重増加量の明らかな減少がみられた。母動物の剖検では、投与による影
5 響はみられなかった。

6 黄体数、着床数、生存胎児数、性比、初期及び後期子宮内死亡、胎児生存率、胎盤の
7 組織学的所見並びに胎児の外表、内臓及び骨格検査における異常数には、投与による影
8 響はみられなかった。

9 以上の結果から、試験に用いたサリノマイシン Na 製剤には胎児毒性及びその他の発
10 生毒性はみられなかったと結論された。（参照 12）[EFSA 2004a, p31(試験 2)]

11
12 EFSA の上記 2 試験に対する見解は以下の通りであった。

13 2 試験の結果は明らかに異なっており、最初の試験で報告された影響は偶然にみられ
14 た可能性がある。しかし、2 つの試験には異なった結果を説明できる違いがある。試験
15 に用いた被験物質が異なり、試験 1 ではサリノマイシン原体（菌糸体、10%サリノマイ
16 シン含有）であり、試験 2 ではサリノマイシン Na 製剤であった。投与法は、試験 1 で
17 は強制経口投与であり、試験 2 では混餌投与であった。強制経口投与では高濃度~~のピ~~
18 ~~曝露~~であるが、1 日投与量が同じ混餌投与ではより長い時間にわたる曝露になる。そ
19 れゆえ、ピーク曝露の濃度によって主に影響を受けるエンドポイントは、強制経口投与
20 の方が同じ 1 日投与量の混餌投与よりも影響を受けやすいと考えられる。したがって、
21 ウサギの胚・胎児毒性試験における NOEL は、より低い NOEL であるサリノマイシン
22 として 0.63 mg/kg 体重/日とすることが賢明である。（参照 12）[EFSA 2004a, p31] 桑形

23 専門委員修文

24
25 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、両試験の結果から、1.60 mg/kg 体重/日投
26 与群の母動物の剖検で投与による影響はみられず、胎児の外形、内臓及び骨格検査にお
27 いても投与による異常はみられなかったが、帝王切開時まで妊娠を維持した母動物数の
28 減少がみられたことから、母動物に対する NOAEL をサリノマイシン Na として 0.63
29 mg/kg 体重/日と判断した。また、胎児に対して投与に影響はみられなかったことから、
30 胎児に対する NOAEL はサリノマイシン Na として 1.60 mg/kg 体重/日と判断した。催
31 奇形性はみられなかった。

32 33 (12) 発生毒性試験（ウサギ）

34 ~~妊娠~~ウサギ（ヒマラヤ種、雌 15 匹/群）を用いて 12%サリノマイシン Na 製剤を妊娠
35 6 日～18 日に混餌投与（サリノマイシンとして 0、150 又は 300 ppm）し、発生毒性試
36 験が実施された。妊娠 29 日に剖検し、母動物及び胎児への毒性影響が調べられた。摂餌
37 量より求めた母動物の体重当たりのサリノマイシン摂取量~~を-(mg/kg 体重/日)は、~~表 31
38 に示した。桑形専門委員修文

1 表 31 摂餌量より求めた母動物のサリノマイシン摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群 (混餌濃度 ppm)	妊娠 6～13 日	妊娠 13～19 日
150	2.30	2.62
300	3.25	4.22

2
3 母動物の一般状態では、全ての群において特記すべき異常は認められなかった。体重
4 については、150 及び 300 ppm 投与群において投与 1 週間後では体重の減少がみられ
5 たが、投与 2 週間後には 1 週目と比較して増加していた。また、摂餌量の減少 (150 及
6 び 300 ppm 投与群でそれぞれ対照群の約 40 及び 50%減少) がみられ、それに伴い一部
7 の動物では飲水量の低下もみられた (150 及び 300 ppm 投与群でそれぞれ 2 及び 3 例)。

8 母動物の剖検では、投与に起因する異常は認められなかった。

9 150 ppm 投与群の 1 例で生存胎児が得られず、空の着床痕のみが部位2 か所及び黄体
10 3 個がみられ、早期流産と考えられた。予備試験においても対照群の 15 匹中 3 例に同
11 様の流産がみられたことがあり、投与による影響とは考えられなかった。[桑形専門委員
12 修文]

13 黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数並びに帝王切開後の生存胎児の 1 日生存率には、
14 対照群と比較して差は認められなかった。胎児の外形、内臓及び骨格検査では、投与に
15 起因する異常は認められなかった。[桑形専門委員修文]

16 以上のことから、各投与群で母動物の一時的な体重減少及び摂餌量の減少がみられた
17 が、胎児毒性及び催奇形性はないと考えられた。(参照 26) [追加資料 4, p16, p28(別表), p35(別
18 表)]

19 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、150 及び 300 ppm 投与群の母動物で認め
20 られた体重の減少は摂餌量の減少を伴った一時的なものと判断し、本試験における母動
21 物に対する NOAEL は、最高用量の 300 ppm (サリノマイシンとして 3.25～4.22 mg/kg
22 体重/日) と判断した。胎児については、投与による影響がみられなかったことから、胎
23 児に対する NOAEL は、最高用量の 300 ppm (サリノマイシンとして 3.25 mg/kg 体重
24 /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]

25

【桑形専門委員コメント】

(専門調査会の判断への追記について)

投与直後に摂餌量が減少していることから忌避が考えられます。これに伴い、体重増
加抑制や飲水量の減少が観察されたと推察されますので、その背景がわかるように語句
を足しました。

【小林専門委員コメント】

平均飼料効率が (妊娠 6～18 日) 150、300pp 群で著明に低下していますが、この低
下は transient の減少で休業した妊娠 19 日以降ではリカバーしていることと、平均体
重も投与二週間後にはリカバーし、その他指標に影響がないことから、母動物に対する

NOAELは300ppm、胎児に対するNOAELは300ppmで結構です。

8. 対象動物を用いた安全性試験

(1) 牛

牛（ホルスタイン種、去勢雄、7か月齢、3頭/群）にサリノマイシン Na（飼料級又は精製級：純度不明）を90日間混餌投与（飼料級：0、20、60又は120 ppm、精製級：20 ppm）し、安全性試験が実施された。

いずれの群においても死亡例はみられなかった。120 ppm 投与群では体重増加抑制がみられた。血液学的検査、生化学的検査及び剖検では、投与に起因する変化は認められなかった。（参照 24）[\[メーカー資料V, 概要, 抄録 p16、p34\(別表\)\]](#)

牛（ホルスタイン種、雄、3か月齢、平均体重127 kg、3頭/群）にサリノマイシン Na（飼料級又は精製級、純度不明）を91日間混餌投与（飼料級：0、20、60、80又は100 ppm、精製級：20 ppm）し、安全性試験が実施された。

いずれの群においても死亡例はみられなかった。一般状態、体重及び摂餌量では、投与によると考えられる異常は認められなかった。血液学的検査及び生化学的検査では、いずれの群においても異常はみられなかった。（参照 18）[\[メーカー資料VI, 概要, 抄録 p12, p17\(別表\)\]](#)

(2) 鶏

鶏（肉用種、3日齢、雌雄各20羽/群）にサリノマイシンを8週間混餌投与（前期：0、20、30又は40 ppm、後期：0、50、75又は100 ppm）し、安全性試験が実施された。

投与群1（20→50 ppm 投与群）では、一般状態、発育推移、摂餌量及び病理組織所見で対照群との差はみられなかった。投与群2（30→75 ppm 投与群）及び投与群3（40→100 ppm 投与群）では投与量の増量後に、発育抑制傾向がみられ、投与群3（40→100 ppm 投与群）では、病理組織所見で変化がみられた。（参照 4）[\[メーカー資料I, 抄録 p15\]](#)

鶏（肉用種、15日齢、雌雄混合700羽/群）にサリノマイシンを47日間混餌投与（0、25、50又は75 ppm）し、安全性試験が実施された。

75 ppm 投与群において、発育抑制傾向がみられ、病理組織所見では対照群と同様の所見がみられたが出現頻度の高いものがあつた。（参照 4）[\[メーカー資料I, 抄録 p15\]](#)

鶏（肉用種、初生時、雌10羽/群）にサリノマイシンを8週間混餌投与（0、50又は100 ppm）し、安全性試験が実施された。

50及び100 ppm 投与群ともに体重増加量、血液検査、臓器重量及び剖検では、対照群と比べ著変はみられなかった。病理組織所見では、100 ppm 投与群で変化のみられた例があつた。（参照 4）[\[メーカー資料I, 抄録 p15\]](#)

鶏（肉用種、初生時、雌10羽/群）にサリノマイシンを5週間混餌投与（0、50、100

1 又は 150 ppm) し、安全性試験が実施された。

2 50 及び 100 ppm 投与群では、一般状態、発育推移、摂餌量、剖検及び臓器重量にお
3 いて対照群と比べ大きな差はみられなかった。150 ppm 投与群では、体重増加抑制及び
4 摂餌量の減少傾向がみられ、剖検では肝臓の退色傾向がみられた。(参照 4) [メーカー資
5 料 I, 抄録 p15]

6
7 鶏 (肉用種、60 羽/群) にサリノマイシン Na (飼料級又は精製級) を 63 日間混餌投
8 与 (飼料級 : 0、50、60、80、100 又は 120 ppm、精製級 : 50 又は 60 ppm) し、安全
9 性試験が実施された。

10 いずれの群においても死亡例はみられなかった。100 ppm 以上投与群では体重増加抑
11 制がみられた。血液学的検査及び剖検では、いずれの群においても異常はみられなかつ
12 た。生化学的検査では、100 ppm 以上投与群で Glu、AST、ALT、ALP、LDH 及び Bil
13 ビリルビンに対照群と比べて有意な差がみられた。(参照 24) [メーカー資料 V, 概要, 抄録
14 p16、p33(別表)]

15 16 9. その他の試験

17 (1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

18 ウサギ (日本白色種、雄、6 匹) を用い皮膚一次刺激性試験が実施された。ウサギの
19 健常及び損傷皮膚にサリノマイシン Na (飼料級原体、430 µg(力価)/mg) を 24 時間塗
20 布 (0.5 g(0.215 g(力価)相当)/2.5×2.5 cm) し、皮膚の変化を観察した。その結果、中等
21 度の刺激性が認められた。(参照 24) [メーカー資料 V, p15, 18(別表様式 2)]

22 23 (2) 眼刺激性試験 (ウサギ)

24 ウサギ (日本白色種、雄、6 匹) の左眼にサリノマイシン Na (飼料級原体、430 µg(力
25 価)/mg) を点眼 (50 mg(21.5 mg(力価))) し、1 分後洗眼した群と非洗眼群について 1、
26 4、24、48、72、96 及び 168 時間後に肉眼的観察を行った。その結果、洗眼群では中等
27 度の刺激性がみられ、非洗眼群では重度の刺激性が認められた。(参照 24) [メーカー資料
28 V, p16, 18(別表様式 2)]

29 30 (3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

31 モルモット (Dunkin-Hartley 種、試験群 20 匹、対照群 10 匹) を用いて、Maximization
32 test により 12%サリノマイシン Na 製剤の皮膚感作性試験が実施された。試験群に 2.5
33 mg/kg 体重の濃度で製剤懸濁液 0.5 mL を皮内注射し、350 mg/kg 体重の濃度で製剤懸
34 濁液 0.5 mL を経皮投与して感作した。対照群には溶媒を用いた。感作後、両群ともに
35 50 mg/kg 体重の濃度で懸濁液 0.5 mL を用いて誘発した。

36 試験群の全ての動物に皮膚反応がみられ (100%)、そのうち 5 匹は試験部位における
37 重度の損傷のため安楽死させた。対照群では、10 例中 3 例で皮膚反応がみられた (30%)。
38 以上より、本試験に用いた製剤は、皮膚感作性を有すると結論された。(参照 12) [EFSA
39 2004a, p34]

1 (4) 免疫学的試験

2 局所アレルギー試験、沈降反応、アナフィラキシー試験及び受動的皮膚アナフィラキ
3 シー(PCA)試験において陰性であった。(参照 4) [メーカー資料 I, 抄録 p3]

4
5 (5) 一般薬理試験

6 マウス (ICR 系、3~10 匹/群) 及びウサギ (3 匹/群) を用い、一般行動観察、自発運
7 動、脳波並びに睡眠延長、抗痙攣、筋弛緩及び鎮痛の各作用を調べた結果、特記すべき
8 作用は認められなかった。

9 ラット (Wistar 系、5 匹/群) を用い、心拍数に対する影響を調べた結果、特記すべき
10 作用は認められなかった。

11 モルモット及びラットの摘出臓器についてサリノマイシンの影響を調べた結果、特記
12 すべき作用は認められなかった。(参照 4) [メーカー資料 I, 抄録 p17]

13
14 10. 各種動物におけるその他の知見

15 (1) 牛

16 牛 (品種不明、去勢雄、4 頭) に経鼻胃管を用いてサリノマイシンを単回強制経口投
17 与 (8、10 又は 15 mg/kg 体重) し、毒性が調べられた。

18 8 mg/kg 体重の用量では、2~6 時間以内に心血管障害、振戦及び摂餌拒否がみられた。
19 症状は 2~3 日間持続し、5 日以内に消失した。10 mg/kg 体重の用量では死に至り、肺
20 気腫、心筋壊死及び肝臓の巣状壊死がみられた。15 mg/kg 体重については、報告がなか
21 った。(参照 2) [EFSA 2008 p24 4.3.3]

22
23 反芻動物におけるサリノマイシンの毒性が、サリノマイシンの重度汚染を受けた粉ミ
24 ルクで飼養された子牛で報告された。肉用子牛 (16 週齢) における最近の中毒例 (最大
25 用量 1.5 mg/kg 体重、12 時間間隔で 3 回摂餌) では、初回投与後 38 時間ほどの早さで
26 死に至ったことから、幼若子牛の感受性は高いことが示唆された。[宮本専門委員修文] 関
27 連所見は心臓の微小線繊維の変性及び広範囲の尿細管性腎症であった。(参照 2) [EFSA
28 2008 p24 4.3.3] [中山専門委員修文]

29
【事務局より】

「vascular degeneration of the heart microfibrils」を「心臓の微小繊維の変性」、
「widespread tubulonephrosis」を広範囲の尿細管性腎症と訳しています。
訳の御確認をお願いいたします。

【中山専門委員コメント】

- ・「widespread tubulonephrosis」は広範囲の尿細管性腎症でよいと思います。
- ・「vascular degeneration of the heart microfibrils」は、病理学的にこのような病態はありません。混乱するので、削除してはどうでしょうか。

【吉田専門委員コメント】

「心臓の微小繊維の変性」の記載については、心筋線維の空胞変性のことでしょうか？

【荒川専門委員コメント】

心臓の微小繊維の変性→臓の微小繊維の脈管様変性
広範囲の尿細管性腎症→広範囲の尿細管性腎症

1
2 肥育牛（11 週齢）におけるサリノマイシンの慢性曝露（濃厚飼料~~縮物~~宮本専門委員修
3 文中濃度：90 mg/kg）では、心筋病変（多巣性肥大を伴う広範な心筋線維萎縮並びに間
4 質性~~及び修復性~~線維化~~形成~~）吉田専門委員修文の発生が報告された。全飼料における相
5 当宮本専門委員修文濃度は不明であった。（参照 2）[EFSA 2008 p24 4.3.3]

6
7 (2) 豚

8 豚（去勢雄 64 頭、未経産雌 64 頭）にサリノマイシンを 14 週間混餌投与（27.5、82.5
9 又は 137.5 ppm）し、亜急性毒性試験が実施された。一般状態は良好で、毒性徴候はみ
10 られなかった。著者らは、NOAEL を 137.5 ppm（5 mg/kg 体重/日に相当）若しくはそ
11 れ以上であると報告した。（参照 2）[EFSA 2008 p24 4.3.4]

12
13 サリノマイシンを混餌投与（60 ppm）した妊娠雌豚では、生殖系への有意な影響は報告
14 されなかった。（参照 2）[EFSA 2008 p24 4.3.4]

15
16 離乳豚にサリノマイシンを混餌投与（粗飼料中濃度 441 ppm）し、実験的にサリノマイ
17 シン中毒を誘導したところ、重度の運動失調及び急性骨格筋壊死に起因する横臥が認め
18 られた。この用量は、以前豚に適用されていた用量より約 10 倍高かった（EU では 2006
19 年以前に、豚用飼料にサリノマイシンの使用が承認されていた）。（参照 2）[EFSA 2008
20 p24 4.3.4]

21
22 (3) 七面鳥

23 七面鳥（繁殖用、成体、雌雄）にサリノマイシンを混餌投与（24～37 ppm）した症例
24 報告では、高い死亡率（23～90%）が示された。他の報告では、七面鳥の死亡率はこれ
25 より低く 1.6～15.8%（混餌濃度 15～30 ppm）及び 21.7%（混餌濃度 13～18 ppm）で
26 あった。

27 一般症状は、摂餌量減少、呼吸困難、翼下垂、自発運動低下、異常歩行、繁殖能低下
28 であった。最も一般的な病理組織学的所見は、骨格筋の変性及び壊死であった。一般症
29 状の出現後 5～12 時間以内に死亡例がみられた。また、サリノマイシンは七面鳥の年齢
30 とともに毒性影響を増すことが示された。（参照 2）[EFSA 2008 p23 4.3.1]

31
32 別の症例報告（2006 年）では、サリノマイシン Na の混餌投与（60 ppm）による七
33 面鳥の死亡率は 2.57%であった。毒性徴候は、呼吸困難、嗜眠、胸骨横臥（後方に脚を

1 伸ばして胸骨で横たわる)、起立不能、強直及び虚弱であった。組織学的検査では、多く
2 の部位で骨格筋の吉田専門委員修文筋線維の重度の断片化及び壊死がみられ、心臓では
3 吉田専門委員修文好酸性の心筋線維の断片化がみられた。(参照 2) [EFSA 2008 p23
4 4.3.1] 中山・吉田専門委員修文

5
【事務局より】

「sternal recumbency with legs extended posteriorly」を「胸骨横臥（後方に脚を伸ばして胸骨で横たわる）」と訳しています。訳のご確認をお願いいたします。

【中山専門委員コメント】

「胸骨横臥」でよいと思います。

【吉田専門委員コメント】

伏臥（腹臥）でしょうか。

【山中専門委員コメント】

「伏臥」でどうでしょうか。

6
7 (4) 馬

8 馬に対するイオノフォアの毒性に関しては、長年にわたり世界中で報告されている。
9 馬における 6 例の偶発的なサリノマイシン中毒では、一般症状として食欲不振、疝痛、
10 虚弱及び運動失調がみられた。(参照 2) [EFSA 2008 p23 4.3.2]

11
12 サリノマイシン Na 含有飼料 (61 ppm) 2~3 kg の摂餌 (0.12~0.25 mg/kg 体重に相
13 当) による 24 頭の馬の中毒事故では、6 頭のみ生き残ったことが報告された。最も特徴
14 的な一般症状は、後肢の麻痺のようであった。(参照 2) [EFSA 2008 p23 4.3.2]

15
16 馬 (去勢雄 1 頭、雌 1 頭) に、サリノマイシン Na を 60、120 又は 180 ppm の濃度
17 で添加した豚の飼料を与え、摂餌における偶発的なサリノマイシン曝露の影響が調べら
18 れた。馬の曝露量は、それぞれ 0.15、0.2 又は 0.6 mg/kg 体重に相当した。毒性影響は、
19 0.15 及び 0.2 mg/kg 体重の用量ではみられなかったが、摂餌時間の延長がみられ 5~7
20 時間を要した。0.6 mg/kg 体重の用量では、摂餌後約 50 時間で 1 頭は動かなくなり心拍
21 数及び呼吸数が増加した。剖検及び病理組織学的検査では、うっ滞誘発性充血及び肺水
22 腫を伴う心不全が示された。その他の所見は、肝臓及び心筋における脂肪蓄積、心筋変
23 性、骨格筋組織の癒痕形成及び崩壊等であった。(参照 2) [EFSA 2008 p23 4.3.2]

24
【事務局より】

「stasis-induced hyperaemia」を「うっ滞誘発性充血」と訳しています。訳のご確認をお願いいたします。

【中山専門委員コメント】

「うっ滞誘発性充血」でよいと思います。

（５）イヌ及びネコ

イヌにおけるサリノマイシン中毒の偶発症例は報告されていない。

オランダとスイスで発生したネコの急性麻痺の症例は、ネコ用乾燥飼料（１社の２製品）のサリノマイシン汚染（飼料中濃度 16～21 ppm）により引き起こされた。毒性影響として、跛行及び後肢麻痺を急性発症し、その後前肢麻痺がみられた。麻痺は、形態学的に末梢神経の多発性神経障害と関連しており、軸索の一次変性及びミエリン鞘の二次変性を特徴としていた。発症したネコの食餌、胃内容物、肝臓及び腎臓の化学分析によりサリノマイシンの存在が確認された。（参照 2）[EFSA 2008 p24 4.3.5]

1 1. ヒトにおける知見

サリノマイシンの製造及び研究に 1 年間従事した 22 名の臨床検査の結果、全員に異常所見は認められなかった。（参照 4）[メーカー資料 I, 抄録 p18]

サリノマイシンの製造及び研究に携わった従事者の眼に対する影響が調査された。サリノマイシンに起因する異常は認められなかった。（参照 4）[メーカー資料 I, 抄録 p18]

サリノマイシン取扱い者について胸部 X 線による観察が行われた。サリノマイシンの取扱いによる新しい異常は認められず、取扱い前の異常については病巣の変化はみられなかった。（参照 4）[メーカー資料 I, 抄録 p18]

サリノマイシン取扱い者への曝露による全身毒性については、十分な評価はできていない。（参照 12）[EFSA 2004a p35 6.3]

1 2. 微生物学的影響に関する試験

（１）ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）

平成 18 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」（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月）において、ヒトの腸内細菌叢からの分離菌株等に対するサリノマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。[石

原専門委員修文]

結果を表 329 に示した。（参照 276）[H18 年度調査事業]

表 329 サリノマイシンのヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus</i> spp.	30	0.5	0.5～2

<i>Bacteroides</i> spp.	30	64	8~64
<i>Fusobacterium</i> spp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	2	1~16
<i>Eubacterium</i> spp.	20	4	1~4
<i>Clostridium</i> spp.	30	1	0.5~2
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	30	≤0.06	≤0.06~1
<i>Prevotella</i> spp.	20	4	4~16
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	2	1~4
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	2	1~2

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 *Peptococcus* spp./*Peptostreptococcus* spp. の ≤0.06 μg/mL であった。本調査の結果から、MIC_{calc}³⁹ は 0.671 μg/mL (0.000671 mg/mL) と算出された。

(2) ヒト腸内細菌叢の優勢細菌に対する MIC ①

サリノマイシン Na の MIC について、10 属から成る合計 109 菌株 (*Bacteroides* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Eubacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Peptococcus* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Proteus* spp.、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium* 及び *Escherichia coli*) を用いて調べられた。これらの菌株は、[National Collection of Type Cultures NCTC](#) 及び [German Collection of Microorganisms and Cell Cultures DSMZ](#) より入手した。[石原専門委員修文]

サリノマイシン Na は *Peptostreptococcus* spp. に対して最も高い活性を示し、MIC は 0.84 μg/mL であった。*Eubacterium* spp. 及び *Clostridium* spp. の MIC はそれぞれ 2.13 及び 2.35 μg/mL であった。*Lactobacillus* spp.、*Enterococcus* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Peptococcus* spp. 及び *Bacteroides* spp. の MIC は、5.86 から 35.3 μg/mL であった。グラム陰性の好気性菌は、サリノマイシン Na に本来耐性であり、MIC は ≥128 μg/mL あった。(参照 12) [EFSA 2004a, p32] [石原専門委員修文]

【事務局より】

参照 12 の 5.1 の一段落目に記載している 10 属には「Peptococi」は含まれていませんが、二段落目には記載されていますので、10 属の一つとして「*Peptococcus* spp.」と記載しました。

【石原専門委員コメント】

(17 行目の「グラム陰性の好気性菌」について)

詳細データがわかりませんが、これらは *Escherichia coli* と *Proteus* のことを指していると思われます (他の属は MIC の範囲が前述されているため) が、これらは「通性嫌気性菌」です (参照には好気性菌と記載がありました)。

³⁹ 薬剤がその菌に対して活性を有する最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

「グラム陰性菌は」と記載するだけでも、「*Escherichia coli*と *Proteus*」であるとわかると思います。

(3) ヒト腸内細菌叢の優勢細菌に対する MIC ②

ヒト糞便の菌叢中で優勢とされる 10 属 (*Bacteroides* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Enterococcus* spp.、*Eubacterium* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Peptococcus* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Escherichia coli* 及び *Proteus* spp.) から成る合計 109 菌株を用い、サリノマイシン Na の MIC が調べられた。石原専門委員修文

グラム陰性の好気性菌で高い MIC 値がみられ (>256 µg/mL)、グラム陽性菌に対する抗菌活性が確認された。サリノマイシン感受性が最も高かったのはグラム陽性の嫌気性菌で、特に *Peptostreptococcus* spp. で高かった (MIC₉₀ 0.5 µg/mL)。(参照 13) [EFSA 2004c, p35] 石原専門委員修文

(4) 各種細菌に対する MIC

サリノマイシンの各種グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する MIC が調べられている (表 330)。サリノマイシンは、グラム陽性菌に対して強い抗菌活性を示したが、グラム陰性菌に対してはほとんど抗菌活性を示さなかった。(参照 18) [メーカー資料 VI, 抄録 p12]

表 330 サリノマイシンの各種グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する MIC 石原専門委員修文

菌名	MIC (µg/mL)	
	好気培養	嫌気培養
グラム陽性菌		
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	1.56	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 3702	3.12	—
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 19615	0.39	0.39
<i>Streptococcus agalactiae</i> IID 674	1.56	1.56
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3466	0.78	—
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	3.12	—
<i>Trueperella</i> <i>Corynebacterium</i> <i>pyogenes</i> NIAH 1055	0.05	0.78
<i>Kocuria rhizophila</i> <i>Sarcina lutea</i> NIHJ	3.12	—
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> NIAH 1057	—	0.78
グラム陰性菌		
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	>100	—
<i>Escherichia coli</i> NIHJ P-17	>100	—
<i>Haemophilus gallinarum</i> 221 ^a (動葉検)	—	0.78

<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	>100	—
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	>100	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	>100	—
<i>Salmonella enterica serovar</i> Typhimurium ATCC 14028	>100	—

—：記載なし

a：現在は、*Avibacterium* に分類されている

【石原専門委員コメント】

(*Haemophilus gallinarum* について)

現在は、*Avibacterium* に分類されるようですが、種までは不明です。

III. 国際機関等における評価

1. EFSA における評価

「動物用飼料に使用する添加物及び製剤又は物質に関する科学パネル」(FEEDAP パネル) がサリノマイシン Na 製剤の評価にあたって設定した ADI 0.005 mg/kg 体重/日 が保持されている。

EFSA におけるサリノマイシンの評価の経緯は、以下の通りである。[EFSA 2008]

~~EFSA のサリノマイシンの ADI については、まず EU の~~「動物栄養に関する科学委員会」(SCAN) が、ウサギの催奇形性試験における NOEL 0.25 mg/kg 体重/日 (吸収胚数の増加) に基づき、サリノマイシンの ADI を 0.0025 mg/kg 体重/日 と設定した。[EFSA 2008 p13][EC 1992] SCAN は、ヒト腸内細菌叢に対するサリノマイシンの影響については評価しなかった。[EFSA 2008 p12 下から 4 行目]

その後、~~EFSA の「動物用飼料に使用する添加物及び製剤又は物質に関する科学パネル」(FEEDAP パネル)~~が、サリノマイシン Na 製剤 (2 種類) の評価において、イヌの 1 年間経口投与試験の NOAEL 0.5mg/kg 体重/日 (ミエリン喪失、一次軸索変性及びウォラー様変性を伴う神経毒性影響) に基づき、不確実係数 100 を適用して 0.005 mg/kg 体重/日の暫定 ADI を設定した。[EFSA 2008 p13]

FEEDAP パネルは、SCAN が上記 ADI の設定に用いたウサギの催奇形性試験の詳細な情報を入手できなかったが、ウサギを用いた別の複数の生殖発生毒性試験の結果から、この試験項目はサリノマイシンの ADI 設定に不可欠なものではないと判断した。また、サリノマイシンの 109 菌株に対する MIC が測定され、その大部分は感受性を示さなかった。FEEDAP パネルは、ADI の算出に微生物学的データを用いなかったが、これらのデータから低値の ADI が設定される可能性は考えられないとし、微生物学的 ADI は設定しなかった。[EFSA 2008 p13]

さらに、別のサリノマイシン Na 製剤 (1 種類) の評価にあたり、ラットの 2 年間経口投与試験において、血液学的及び血液生化学的影響により LOEL ÷ 1.5 mg/kg 体重/日が設定された。発がん性はみられなかった。この LOEL は、短期投与試験 (イヌの 90 日間試験及びウサギの母体毒性) における最小の NOEL (0.5 mg/kg 体重/日) より 3 倍

1 大きい値であった。FEEDAP パネルは、この NOEL に不確実係数 100 を適用し、本製
2 剤におけるサリノマイシン Na の ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。この ADI
3 (0.005 mg/kg 体重/日) が保持され、SCAN により設定された以前の ADI と入れ替え
4 られた。[EFSA 2008 p14] [EFSA 2007]

5
6 また、EFSA の「フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル」(CONTAM
7 パネル) は、認可対象動物種以外の動物の飼料製造過程におけるサリノマイシン含有飼
8 料の混入による生産物中への汚染残留の可能性及びそのヒトの健康への影響を調査した。

9 交差汚染が最大認可レベルの 10%までと仮定した場合には、消費者の摂食による曝露
10 は、FEEDAP パネルで設定した 0.005 mg/kg 体重/日の ADI よりかなり低かった。その
11 結果、CONTAM パネルは、交差汚染が最大認可レベルの 10%までの場合、汚染飼料で
12 曝露された動物からの生産物中の残留サリノマイシンを摂取することによる消費者への
13 健康影響は無視できると結論づけた。(参照 2、14、20) [EFSA 2008 p2] [EFSA 2008 p33]
14 [EFSA 2007]

15 16 2. FDA における評価

17 サリノマイシンの ADI は、0.005 mg/kg 体重/日と設定されている。(参照 287)
18 [21CFR556.592]

19 20 IV. 食品健康影響評価

21 マウス、ラット及び鶏における ¹⁴C 標識サリノマイシンの経口投与によるを用いた薬
22 物動態試験では、いずれの動物種においても消化管内容物への分布が多くみられ、肝臓
23 及び消化管以外の組織及び血液への移行は低く、経口投与後 24 時間以内にほとんどが
24 消失した。

25 吸収されたサリノマイシンは、肝臓で速やかに代謝され胆汁を経て小腸内へ移行した。
26 排泄は、ほとんどが糞からで、投与量に対する糞、尿及び呼気を合わせた総排泄率は投
27 与 24~48 時間後までに約 90% (マウス、ラット及び鶏) であった。豚及びウサギにお
28 いても放射活性の排泄はほとんどが糞からであった。ラットの胆汁排泄試験では、投与
29 量に対する投与後 48 時間までの総排泄率は 30.5% であった。

30 マウス及びラットの排泄物及び肝臓から分離された代謝物の解析を行った。総残留に
31 占める未変化体サリノマイシンの割合は、非常に少なく、24 時間後には検出不能となり、
32 ほとんど代謝されていた。

33 鶏では、マウス及びラットの場合と異なり、消化管内容物中に未変化体が投与後初期
34 から認められ、6 時間後においても残存していた。未変化体は盲腸内容物及び糞尿中か
35 らも検出され、鶏ではマウス及びラットに比べて小腸内容物の胃内への逆流現象が著し
36 かったことによると考えられた。未変化体の占める割合は、雌雄ともに排泄物中の総放
37 射活性の 10%未満であった。マウス、ラット及び鶏の排泄物及び組織中の代謝物には共
38 通性がみられた。

39 非標識サリノマイシンを投与した鶏の糞尿中のサリノマイシン代謝物の抗菌活性に
40 ついて調べた結果、サリノマイシン感受性の細菌 (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus*

1 *aureus*、*Micrococcus flavus*等) に対する抗菌活性はほとんど失われていた。

2 各種遺伝毒性試験の結果では、*in vitro*の復帰突然変異試験が1試験陽性であったが、
3 より高用量で陰性の結果もある等、他の復帰突然変異試験はいずれも陰性であり、マウ
4 スリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験も陰性であった。及び染色体異常試験が陽
5 性であったが、その他の *in vitro* 及びまた、*in vivo* の小核試験もは全て陰性であった。
6 したがって、サリノマイシンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた
7 ことから、サリノマイシンのADIを設定することは可能と判断した。

8 マウス及びラットを用いた発がん性試験及び慢性毒性/発がん性併合試験の結果から、
9 発がん性は認められなかった。

10 11 1. 毒性学的 ADI について

12 各種毒性試験において最も低い用量で見られた影響は、イヌを用いた 90 日間亜急性
13 毒性試験における神経毒性及び並びにウサギを用いた発生毒性試験における母動物の体重
14 増加抑制であり、NOAELはサリノマイシン Na として 0.5 mg/kg 体重/日であった。な
15 お、別のウサギを用いた発生毒性試験において、サリノマイシンとして 0.45 mg/kg 体
16 重/日の NOAEL が得られたが、試験の最高用量であったことから、毒性学的 ADI に用
17 いることは適当でないと判断した。

18 サリノマイシンの毒性学的 ADI については、前述のイヌを用いた 90 日間亜急性毒性
19 試験及びウサギを用いた発生毒性試験で得られたこのNOAEL (Na 塩として 0.5 mg/kg
20 体重/日) に安全係数として種差及び個体差を考慮した 100 を適用し、0.005 mg/kg 体重
21 /日と設定することが適切であると考えた。

22 23 2. 微生物学的 ADI について

24 平成 18 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調査」によ
25 り、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づき微生物学的
26 ADI を算出することができる。

27 サリノマイシンの MIC_{calc} は 0.000671 mg/mL、結腸内容物に 220 g、微生物が利用可
28 能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に 0.1、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH
29 の算出式により、以下のとおり算定された。

$$30 \text{ ADI} = \frac{0.000671^a \times 220^b}{0.1^c \times 60^d} = 0.02546 \text{ mg/kg 体重/日}$$

31 a : MIC_{calc} (mg/mL)、薬剤がその菌に対して活性を有する最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%
32 信頼限界の下限值

33 b : 結腸内容物の量 (g)

34 c : 鶏の排泄物中の未変化体サリノマイシンの割合は 10%未満であり、サリノマイシンの代謝産物
35 には抗菌活性がほとんどみられないことから、微生物が利用可能な経口用量の分画は 0.1

36 d : ヒトの体重 (kg)
37

1 3. ADI の設定について

2 毒性学的 ADI が、微生物学的 ADI よりも小さいことから、サリノマイシンの ADI と
3 して、0.0045 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

4 以上より、サリノマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用
5 することが適当と考えられる。

6

7 サリノマイシン 0.005 mg/kg 体重/日 (Na 塩として)

8

9 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
10 ととする。

11

12

1 表 34 EFSA における各種試験の無影響量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無影響量 (mg/kg 体重/日)
マウス	発がん性	0、50、200、800→600 (32 週以降) ppm (20.6%サリノマイシン Na 含有発酵産物として) (混餌投与)	200 ppm (28~35 mg 発酵産物/kg 体重/日 →5.8(サリノマイシン Na として) 体重増加抑制 発がん性なし
ラット	2 年間慢性毒性/発がん性併合	0、1.5、3.0、6.0 (サリノマイシン Na として) (混餌投与)	LOEL : 1.5 (サリノマイシン Na として) 血液学的及び血液生化学的検査値の変化 (MCHC、ALT、BUN、Bil 等) 発がん性なし
	発がん性	0、2.5、5、10 (サリノマイシンとして) (混餌投与)	5 (サリノマイシンとして) 体重増加抑制 発がん性なし
	2 世代 生繁殖	1.1~4.8、2.7~13.3 又は 6.6~32.6 (サリノマイシンとして) (混餌投与)	1.1 (サリノマイシンとして) 児動物の体重低下
	発生毒性	0、1、3、10 (サリノマイシン Na として) (強制経口投与)	1 (サリノマイシン Na として) 母動物の一般状態への影響
ウサギ	発生毒性	0、0.2、0.5、1.1 (サリノマイシン Na として) (混餌投与)	0.5 (サリノマイシンとして) 母動物の体重増加抑制 催奇形性なし
	発生毒性	0、0.25、0.63、1.60 (サリノマイシン Na として) (強制経口投与)	0.63 (サリノマイシン Na として) 妊娠維持母動物数の減少 催奇形性なし
イヌ	90 日間亜急性毒性	0、0.2、0.5、1 (サリノマイシン Na として) (カプセル経口投与)	0.5 (サリノマイシン Na として) 神経毒性
	1 年間慢性毒性	0、0.5、2.5、12.5 (20.6%サリノマイシン Na 含有発酵産物として) (カプセル経口投与)	2.5 (20%サリノマイシン Na 含有発酵産物として) →0.5(サリノマイシン Na として) 神経毒性
	1 年間慢性毒性	0、0.5、2.5、12.5 (20%サリノマイシン Na 含有発酵産物として) サリノマイシン Na として 0、0.10、0.52、2.58 に相当	0.52 (サリノマイシン Na として) 神経毒性

	(カプセル経口投与)	
ADI		NOEL : 0.5 (サリノマイシン Na として) SF : 100
ADI 設定根拠資料		ウサギを用いた発生毒性試験並び にイヌを用いた 90 日間亜急性毒 性試験及び1年間慢性毒性試験
ADI		0.005 (サリノマイシン Na とし て)

1
2
3

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
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)]
<u>Bil</u>	<u>ビリルビン</u>
BUN	血液尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
ChE	コリンエステラーゼ
<u>CK</u>	<u>クレアチンキナーゼ</u>
C _{max}	<u>(血中)</u> 最高濃度
<u>CONTAM パネル</u>	<u>フードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル</u>
EFSA	欧州食品安全機関
<u>ELISA</u>	<u>エライザ法 (酵素標識免疫測定法)</u>
FDA	米国食品医薬品局
<u>FEEDAP パネル</u>	<u>動物用飼料に使用する添加物及び製品又は物質に関する科学パネル</u>
Glu	グルコース (血糖)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOEL	最小作用量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
<u>MIC</u>	<u>最小発育阻止濃度</u>
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
<u>NOEC</u>	<u>無影響濃度</u>
NOEL	無作用量
<u>PCT</u>	<u>血小板容積率</u> 宮本専門委員修文
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間

RBC	赤血球数
<u>SCAN</u>	<u>動物栄養に関する科学委員会</u>
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
Vd	分布容積
WBC	白血球数

1

2

1 <参照>

- 2 1. The Merck Index, 14th Edition, 2006
- 3 2. EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a
4 request from the European Commission on cross-contamination of non-target
5 feedingstuffs by salinomycin authorized for use as a feed additive. The EFSA
6 Journal 2008; 591: 1~38 [EFSA 2008]
- 7 3. 食品安全委員会：家畜等に使用するサリノマイシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関
8 する食品健康影響評価 2013年6月 [食安委評価書]
- 9 4. 科研製薬株式会社：サリノマイシンナトリウムの残留基準見直しに関する資料 添付
10 資料I（非公表） [メーカー資料I]
- 11 5. 科研製薬株式会社：サリノマイシンナトリウムの残留基準見直しに関する資料 添付
12 資料III（非公表） [メーカー資料III]
- 13 6. サリノマイシンに係る追加資料 添付資料1（非公表） [追加資料1]
- 14 7. サリノマイシンに係る追加資料 添付資料3（非公表） [追加資料3]
- 15 8. FDA ホームページ：Animal Drugs @FDA [FDA]
16 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/animaldrugsatfda/>
- 17 9. 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和51年農林省令第35号）[農水省
18 令]
- 19 10. 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
20 成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 21 11. 科研製薬株式会社：サリノマイシンの吸収、分布、代謝および排泄に関する研究（非
22 公表） [吸排資料]
- 23 12. EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used
24 in Animal Feed on a request from the Commission on the re-evaluation of
25 coccidiostat Sacox[®] 120 microGranulate in accordance with article 9G of Council
26 Directive 70/524/EEC. The EFSA Journal 2004; 76: 1~49 [EFSA 2004a]
- 27 13. EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used
28 in Animal Feed on a request from the Commission on the safety and the efficacy of
29 product “BIO-COX 120G” as feed additive in accordance with Council Directive
30 70/524/EEC. The EFSA Journal 2004; 75: 1~51 [EFSA 2004c]
- 31 14. EC: Reports of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the use of
32 Salinomycin Sodium in feedingstuffs for pigs. Reports of the Scientific Committee
33 for Animal Nutrition (Eighth series - 1992) [EC 1992]
- 34 15. EFSA: Update of the Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or
35 Substances used in Animal Feed on a request from the European Commission
36 related to the safety and efficacy of “Kokcisan 120G”. The EFSA Journal 2006; 378:
37 1~12 [EFSA 2006]
- 38 16. 科研製薬株式会社：サリノマイシンナトリウムの残留基準見直しに関する資料 添付
39 資料IV（非公表） [メーカー資料IV]
- 40 17. 科研製薬株式会社：サリノマイシンナトリウムの残留基準見直しに関する資料 添付

- 1 資料 III (非公表) [メーカー資料 VII]
- 2 18. 科研製薬株式会社：サリノマイシンナトリウムの残留基準見直しに関する資料 添付
3 資料 III (非公表) [メーカー資料 VI]
- 4 19. 科研製薬株式会社：サリノマイシンナトリウムの残留基準見直しに関する資料 添付
5 資料 III (非公表) [メーカー資料 III]
- 6 20. EFSA: Safety of Kokcisan 120G as feed additive for chickens for fattening. Updated
7 Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in
8 Animal Feed. The EFSA Journal 2007; 547: 1-10 [EFSA 2007]
- 9 21. Akhtar MH, El-Sooud KB and Shehata MAA: Concentrations of salinomycin in
10 eggs and tissues of laying chickens fed medicated feed for 14 days followed by
11 withdrawal for 3 days. Food Additives and Contaminants 1996; 13(8): 897-907 [Food
12 Contam 1996]
- 13 ~~223~~. Kan CA and Petz M: Residues of veterinary drugs in eggs and their distribution
14 between yolk and white. J Agric Food Chem 2000; 48(12): 6397-6403 [J Agric Food
15 Chem 2000]
- 16 ~~232~~. Kennedy DG, Hughes PJ and Blanchflower WJ: Ionophore residues in eggs in
17 Northern Ireland: incidence and cause. Food Additives and Contaminants 1998;
18 15(5): 535-541 [Food Contam 1998]
- 19 23. Kan CA and Petz M: Residues of veterinary drugs in eggs and their distribution
20 between yolk and white. J Agric Food Chem 2000; 48(12): 6397-6403 [J Agric Food
21 Chem 2000]
- 22 24. 科研製薬株式会社：サリノマイシンナトリウムの残留基準見直しに関する資料 添付
23 資料 V (非公表) [メーカー資料 V]
- 24 25. EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used
25 in Animal Feed on a request from the Commission on the evaluation of coccidiostat
26 Kokcisan® 120G. The EFSA Journal 2004; 63: 1~41 [EFSA 2004b]
- 27 26. サリノマイシンに係る追加資料 添付資料 4 (非公表) [追加資料 4]
- 28 276. 食品安全委員会：平成 18 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
29 的影響についての調査 [H18 年度調査事業]
- 30 287. FDA: Code of Federal Regulations Title 21, Chapter I, Subchapter E, Part 556,
31 Subpart B, Sec. 556.592 Salinomycin [21CFR556.592]
- 32
33
34