

(案)

動物用医薬品・飼料添加物評価書

セデカマイシン

2010年6月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

# 目次

	頁
1	
2	
3	〈審議の経緯〉 .....3
4	〈食品安全委員会委員名簿〉 .....3
5	〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉 .....3
6	要 約 .....4
7	I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 .....5
8	1. 用途 .....5
9	2. 有効成分の一般名 .....5
10	3. 化学名 .....5
11	4. 分子式 .....5
12	5. 分子量 .....5
13	6. 構造式 .....5
14	7. 使用目的及び使用状況等 .....5
15	II. 安全性に係る知見の概要 .....6
16	1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄） .....6
17	（1）薬物動態試験（ラット及び豚） .....6
18	（2）薬物動態試験（豚） .....8
19	2. 残留試験（豚） .....8
20	3. 急性毒性試験 .....9
21	（1）急性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ） .....9
22	（2）急性毒性試験（ラット：代謝物及び分解物） .....10
23	4. 亜急性毒性試験 .....11
24	（1）13週間亜急性毒性試験（ラット） .....11
25	（2）180日間亜急性毒性試験（イヌ） .....13
26	5. 慢性毒性/発がん性試験 .....14
27	6. 生殖発生毒性試験 .....14
28	（1）発生毒催奇形性試験（ラット） .....14
29	（2）発生毒催奇形性試験（ウサギ） .....14
30	7. 遺伝毒性試験 .....15
31	8. 一般薬理試験 .....16
32	9. その他の試験 .....16
33	（1）皮膚刺激性試験 .....16
34	（2）眼粘膜刺激性試験 .....16
35	10. 微生物学的影響に関する試験 .....16
36	（1）ヒト由来臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 .....16
37	III. 食品健康影響評価 .....17
38	1. 毒性学的 ADI について .....17
39	2. 微生物学的 ADI について .....17
40	3. ADI の設定について .....18

1	4. 食品健康影響評価	18
2	〈別紙1：検査値等略称〉	19
3	〈参照〉	20
4		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)

2010年 3月 19日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
(厚生労働省発食安第0319第9号)

2010年 3月 25日 第325回食品安全委員会(要請事項説明)

2010年 6月 29日 第38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>

(2009年7月1日から)

小泉 直子(委員長)

見上 彪(委員長代理\*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

\*:2009年7月9日から

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>

(2009年10月1日から)

唐木 英明(座長)

酒井 健夫(座長代理)

青木 宙 高橋 和彦

秋葉 征夫 舘田 一博

池 康嘉 津田 修治

今井 俊夫 戸塚 恭一

江馬 眞 細川 正清

桑形 麻樹子 宮島 敦子

下位 香代子 元井 葎子

高木 篤也 吉田 敏則

8

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6

放線菌 *Streptomyces rochei* var. *volubilis* の発酵培養液中から発見された抗生物質である動物用医薬品及び飼料添加物セデカマイシンについて、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等を用いて食品健康影響評価を実施した。

以下、調査会終了後作成。

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 抗菌剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：セデカマイシン

7 英名：Sedecamycin

9 3. 化学名

10 CAS( 23477-98-7)

11 英名：(1S,2R,3E,5E,7S,9E,11E,13S,15R,19R)-7-hydroxy-1,4,10,19-tetramethyl  
12 -17,18-dioxo-2-[(2-oxopropanoyl)amino]-16-oxabicyclo[13.2.2]non adeca-3,5,9,  
13 11-tetraen-13-yl acetate

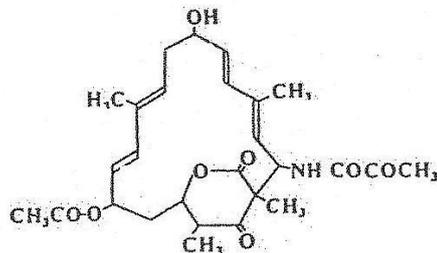
15 4. 分子式

16  $C_{27}H_{35}NO_8$

18 5. 分子量

19 501.58

21 6. 構造式



30 7. 使用目的及び使用状況等

31 セデカマイシンは、1966年に放線菌 *Streptomyces rochei* var. *volubilis* の発酵培養液  
32 中から発見された抗生物質で、グラム陽性菌に対して抗菌活性を有し、既知の抗生物質  
33 と交差耐性を示さない。

34 セデカマイシンは、豚赤痢に優れた効果を発揮することから動物用医薬品として開発  
35 された。この開発中に、豚に対し飼料に含有する栄養成分の有効な利用促進成長促進作  
36 用が認められ、また、安全性が高く、残留期間が極めて短いことから飼料添加物として  
37 の有用性が見出された。

38 海外では、1986年にブラジルで、1988年に中国及び韓国で、1989年に台湾でそれぞ  
39 れ動物用医薬品として承認されている。

40 日本では、動物用医薬品としては承認されておらず、豚用の飼料添加物として指定さ

1 れている。

2 ~~セデカマイシンの力価は、セデカマイシン A としての量を重量(力価)で示す。飼料添~~  
3 ~~加物の成分規格において、セデカマイシンの製造用原体は、1 mg 中 750 µg(力価)以上含~~  
4 ~~むと規定されている。~~

5 なお、セデカマイシンは、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定され  
6 ている。

## 8 II. 安全性に係る知見の概要

9 本評価書は、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等をもとに、毒性に関する主な  
10 知見を整理したものである。

### 12 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）

#### 13 (1) 薬物動態試験（ラット及び豚）（参照 2 p10~11、参照 3）

14 ラット（SD 系、7~8 週齢、雄、体重 200~240 g）及び豚（LW 種、60 日齢、雄、体  
15 重 12~15 kg）に <sup>14</sup>C-セデカマイシン A を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、血液、糞、  
16 尿、呼気（ラットのみ）、胆汁及び組織中濃度について経時的に測定された。なお、胆  
17 汁中排泄率は、総胆管にポリエチレンチューブを挿入し、経時的に胆汁を採取して測定  
18 し、放射活性の組織内分布は、経時的にラットの全身オートラジオグラフィーにより測  
19 定された。

20 ラット及び豚の薬物動態パラメータを表 1 に示した。

21 血中濃度では、豚はラットに比べ  $T_{max}$  は遅かったが、 $C_{max}$  は同程度であった。 $T_{1/2}$   
22 に大差はみられなかったが、AUC は豚がラットの約 2 倍であった。

24 表 1 ラット及び豚における <sup>14</sup>C-セデカマイシン A の単回経口投与後の薬物動態パラ  
25 メータ

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (µg/mL)	$T_{1/2}$ <sup>1)</sup> (h)		AUC <sup>2)</sup> (µg · h/mL)
				$\alpha$ 相	$\beta$ 相	
ラット	10	0.5	0.90	2.7	38.2	5.3
豚		4	0.98	3.3	37.1	

26 1)  $\alpha$  第 1 相（分布相 0~8 時間）、 $\beta$  相：消失相

27 2) ラット-0~72 h、豚-0~48 h

### 29 専門委員コメント 1

30 ラットと豚ともに 2 相性の消失を示しているので、この場合は薬物動態学の記載と  
31 して、 $T_{1/2}$  に関して  $\alpha$  相（分布相）と  $\beta$  相（消失相）の両方を記述すべきである。ち  
32 なみに、他の部会（農薬専門調査会）では、両方の  $T_{1/2}$  を記載している。

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

1 | ラット及び豚の投与後 48 及び 120 時間における呼気、糞、尿、呼気及び胆汁中排泄  
2 | 率を表 2 に示した。

3 | 呼気、糞及び尿及び呼気中排泄では、ラットにおいて、投与後 120 時間までに大部  
4 | 分の放射活性が糞及び尿中に排泄され、呼気中からはほとんど検出されなかった。また、  
5 | 豚では投与後 120 時間に、糞及び尿中にそれぞれ 59.1 及び 22.1 %が排泄された。  
6 |

7 |  
8 | 表 2 ラット及び豚における <sup>14</sup>C-セデカマイシン A の単回経口投与後の呼気、糞及び  
9 | 尿中、胆汁及び呼気中排泄率 (%)

動物種	投与後 48 時間			投与後 120 時間		
	呼気	糞	尿	呼気	糞	尿
ラット	0.4	81.1	8.2	0.5	87.8	9.1
豚		46.9	20.9		59.1	22.1

10 |  
11 |  
12 | ラット及び豚の投与後 24 及び 48 時間における胆汁、糞及び尿中排泄率を表 3 に示し  
13 | た。

14 | 胆汁排泄では、ラットにおいて、投与後 48 時間までに投与量の 27.0 %が胆汁中に排  
15 | 泄され、糞及び尿にはそれぞれ 52.4 及び 5.5 %が排泄された。豚の胆汁中には、投与後  
16 | 48 時間までに投与量の 34.4 %が排泄され、尿には 22.6 %が排泄された。豚における放  
17 | 射活性回収率の低さは、試験を背位保定により実施したため正常な排糞がなされなかつ  
18 | たのが一因と考えられた。

19 |  
20 | 専門委員コメント 2

21 | 正常な排糞がなされなかったのでは、この実験そのものが意味が無くなるので、失  
22 | 敗した実験の結果は、評価書に記載する必要は無い。

23 |  
24 | 表 3 ラット及び豚における <sup>14</sup>C-セデカマイシン A の単回経口投与後の胆汁、糞及び  
25 | 尿中排泄率 (%)

動物種	投与後 24 時間			投与後 48 時間		
	胆汁	糞	尿	胆汁	糞	尿
ラット	26.1	42.7	5.0	27.0	52.4	5.5
豚	29.4	— <sup>1)</sup>	18.4	34.4	— <sup>1)</sup>	22.6

26 | <sup>1)</sup>試験中(48 時間)は V 字型保定台に背位保定していたため正常排便がなされなかった。  
27 |  
28 |  
29 |  
30 |  
31 |

1 組織内分布では、投与 30 分後に消化管内容物、胆汁、膀胱内貯尿、腎盂及び肝臓に  
2 おける高い放射活性が全身オートラジオグラフィーで確かめられた。また、組織中放射  
3 活性は、投与 30 分後において肝臓、腎臓、副腎等の実質臓器の他、胃、空腸、回腸等  
4 消化管組織及びその他の組織に広く分布したが、脳及び脊髄への分布は少なかった。投  
5 与 6 時間後では、放射活性は盲腸及び結腸中に多く分布し、その後各組織から急速に消  
6 失した。以上のことから、吸収されたセデカマイシン A は速やかに組織中に移行した後、  
7 特定の組織に蓄積されることなく速やかに尿及び胆汁中に排泄されるものと考えられ  
8 た。

## 9 10 (2) 薬物動態試験 (豚) (参照 2 p10~12)

11 豚 (ランドレース種、14 週齢、去勢雄 1 頭及び雌 2 頭、体重 37.2~49.9 kg) にセデ  
12 カマイシン A を単回強制経口投与 (100 mg(力価)/kg 体重) し、経時的 (投与 0.5、1、  
13 2、3 及び 6 時間後) に採血し、HPLC により血中濃度が測定された。

14 その結果、投与 0.5 時間後には、代謝物であるセデカマイシン F、D 及び C がこの順  
15 に高い濃度で血中に現れ、0.5~2 時間後に  $C_{max}$  に達した。その後、セデカマイシン F で  
16 0.9~2.0 時間、セデカマイシン D で 1.2~2.4 時間の  $T_{1/2}$  で速やかに消失し、投与 6 時間  
17 後にはすべて検出限界 (セデカマイシン D : 0.03 ppm、セデカマイシン C : 0.03 ppm、  
18 セデカマイシン F : 0.05 ppm) 未満となった。セデカマイシン A はいずれの時点におい  
19 ても検出限界 (0.025 ppm) 未満であった。(参照 2 p10~11)

20  
21 上記試験に用いた豚の血漿及び胆汁の放射性代謝物の組成を明らかにした。

22 投与 0.5~2 時間後に採取した血漿中総代謝物のうちセデカマイシンの基本骨格 (17  
23 員環) を有する代謝物は遊離型として 5~6 %、抱合型として 17~40 % 存在した。遊離型  
24 では、セデカマイシン F が、抱合型ではセデカマイシン D が最も多かった。

25 投与後 24 時間までの胆汁中、総放射活性の 60 % は遊離型、8~15 % は抱合型代謝物  
26 として存在した。それらは、20 種以上の代謝物から成っていたが、抗菌活性のあるセデ  
27 カマイシン A、C、D 及び F の合計は遊離型で 1.4~4.0 %、抱合型で 0.8~1.0 % であった。  
28 そのうちセデカマイシン F が遊離型、抱合型ともに最も多かった。(参照 2 p12)

## 29 30 31 2. 残留試験 (豚) (参照 2 p6)

32 4 施設 (施設 A~D) において、約 5 週~2.5 ヶ月齢の豚を用いたセデカマイシンの 2~13  
33 週間混餌投与 (40~500 ppm) による残留試験が実施され、最終投与 0~7 日後のセデカ  
34 マイシン A 及びその代謝物の残留濃度が HPLC により測定された。

35 その結果、表 4 に示すとおり、最終投与 0 日後 (施設 A、B 及び D では最終投与 2  
36 時間後) には一部の組織に検出限界値に近い残留がみられたが、最終投与 1 日後には、  
37 いずれの試験においても検査した全ての部位においてセデカマイシン A 及びその代謝物  
38 の残留は検出限界未満となった。

1 表 4 豚を用いたセデカマイシンの混餌投与による残留試験結果

施設	被験動物 (平均体重)	供試頭数 (頭)	添加量 (ppm)	試験 期間 (週)	最終投与後 日 (日)	組織 (ppm)						
						肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	小腸	結腸	血液
A	LWD系 去勢雄 (約26.8 kg)	各投与 群: 15 対照群: 3	50	2	0 (2時間)	ND <sup>1)</sup>	ND	ND	ND	0.08 <sup>2)</sup>	ND	ND
					1, 3, 5, 7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		500	0 (2時間)		0.06	ND	ND	ND	0.87	0.17	ND	
			1, 3, 5, 7		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
B	ランドレース種 雌雄 6週齢 (7.0 kg) 又は10週 齢 (20.3 kg)	投与群: 12 対照群: 3	250	4	0 (2時間)	0.07	0.03	ND	ND	0.29	ND	ND
					1, 3, 7	ND	ND	ND	ND	ND	— <sup>3)</sup>	ND
C	ランドレース種 雌雄 5週齢 (7.0 又は 20.3 kg)	各投与 群: 12 対照群: 3	40	13	開始30日後	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
					0	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
		1	ND		ND	ND	ND	ND	—	ND		
		200	0		ND	ND	ND	ND	ND	—	ND	
			1		ND	ND	ND	ND	ND	—	ND	
D	LW、WL種 約2.5ヶ月齢 (25.3 kg)	各投与 群: 6 対照群: 2	40	5	0 (2時間)	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
					1	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
		400	0 (2時間)		ND	ND	ND	ND	0.06	—	ND	
			1, 3		ND	ND	ND	ND	ND	—	ND	

2 1) ND: 検出限界未滿

3 2) 表中の数字はセデカマイシン A、C、D 及び F の合計。2箇所では分析を実施した場合はその平均  
4 値を記載。

5 3) —: 検査せず

6

7 3. 急性毒性試験

8 (1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ) (参照 2 p7)

9 マウス (ICR 系、5週齢、雌雄各 10 匹/群)、ラット (Wistar 系、5週齢、雌雄各 10  
10 匹/群) 及びイヌ (ビーグル種、5ヶ月齢、雌雄各 2 匹/群) を用いたセデカマイシンの急  
11 性毒性試験が実施された。

12 結果を表 5 に示した。

13 経口及び皮下投与では、いずれの動物種においても死亡例はみられず、LD<sub>50</sub> はマウス  
14 及びラットの経口及び皮下投与で >10,000 mg/kg 体重、イヌの経口投与で雌雄それぞれ  
15 >2,000 及び >1,000 mg/kg 体重であった。

16

17

18

19

1 表 5 マウス、ラット及びイヌにおけるセデカマイシンの LD<sub>50</sub>

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス (ICR 系)	経 口	>10,000	>10,000
	皮 下	>10,000	>10,000
	腹腔内	>10,000	9,510
ラット (Wistar 系)	経 口	>10,000	>10,000
	皮 下	>10,000	>10,000
	腹腔内	7,000	5,300
イヌ (ビーグル種)	経 口	>1,000*	>2,000

2 \* : 2g 投与群では嘔吐のため測定できなかった。

3  
4 (2) 急性毒性試験 (ラット : 代謝物及び分解物) (参照 2 p7)

5 ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたセデカマイシン C、D 及び F の  
6 経口及び腹腔内投与による急性毒性試験、及びラット (Wistar 系、4.5 週齢、雌雄各 10  
7 匹/群) を用いたセデカマイシンの光、熱及び水分解物の経口投与による急性毒性試験が  
8 実施された。

9 結果を表 6 に示した。

10 経口投与において死亡例はみられず、LD<sub>50</sub> はセデカマイシン代謝物投与の場合いずれ  
11 の代謝物でも >5,000 mg/kg 体重、またセデカマイシンの分解物投与の場合いずれの分解  
12 物でも >10,000 mg/kg 体重であった。

13  
14 表 6 ラットにおけるセデカマイシン代謝物及び分解物の LD<sub>50</sub>

動物種	被験物質	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
			雄	雌
ラット (SD 系)	セデカマイシン C	経 口	>5,000	>5,000
		腹腔内	>2,551	3,418
	セデカマイシン D	経 口	>5,000	>5,000
		腹腔内	>2,551	>2,551
	セデカマイシン F	経 口	>5,000	>5,000
		腹腔内	>3,571	>2,551
ラット (Wistar 系)	セデカマイシン 光分解物	経 口	>10,000	
	セデカマイシン 熱分解物		>10,000	
	セデカマイシン 水分解物		>10,000	

15

4. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 2 p8、参照 4)

ラット (SD 系、雌雄各 12 匹/群) を用いたセデカマイシンの混餌投与 (0、80、250、700 及び 2,000 ppm) による 13 週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中死亡例はみられず、一般状態の異常も認められなかった。

体重は、2,000 ppm 群において摂餌量減少を伴う増加抑制が認められたが、~~700 ppm 以下投与群では対照群より増加した。~~

血液学的及び血液生化学的検査では、700 ppm 以上投与群の雌雄で WBC の減少がみられた。2,000 ppm 群では、雌雄において、T.Bil、TP 及び Glob が減少し、雄では LDH 及び ASTGOT が増加、ALTGPT が減少した。

尿検査では、投与群の雌雄で尿蛋白質の増加傾向がみられた。~~加齢による変化と考えられた。~~

剖検では、異常はみられなかった。

臓器重量では、700 ppm 以上投与群の雌及び 2,000 ppm 群の雄において肝比重量の有意な増加が認められた。

病理組織学的検査では、700 ppm 以上投与群の雌雄に骨髓の低形成、雄に肝細胞質内硝子滴の出現が認められた。

以上より、本試験における NOAEL は 250 ppm (各週毎のセデカマイシン摂取量の平均値から雌雄それぞれ 16.1 及び 14.7 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

表 7 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
2,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少、体重増加抑制</li> <li>・T.Bil 及び Glob の減少<sup>3)</sup></li> <li>・TP の減少<sup>2)</sup></li> <li>・LDH の増加<sup>2)</sup></li> <li>・ALT の減少<sup>2)</sup></li> <li>・AST の増加<sup>1)</sup></li> <li>・肝比重量の増加<sup>3)</sup></li> <li>・骨髓の低形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少、体重増加抑制</li> <li>・T.Bil 及び Glob の減少<sup>3)</sup></li> <li>・TP の減少<sup>2)</sup></li> <li>・<u>BUN の増加<sup>2)</sup></u></li> <li>・<u>RBC の減少<sup>1)</sup></u></li> <li>・骨髓の低形成</li> </ul>
700 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC の減少<sup>3)</sup></li> <li>・<u>BUN の増加<sup>2)</sup></u></li> <li>・骨髓の低形成</li> <li>・肝細胞質内硝子滴の出現</li> <li>・<u>T.Bil の減少<sup>1)</sup></u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC の減少<sup>3)</sup></li> <li>・肝比重量の増加<sup>1)</sup></li> <li>・骨髓の低形成</li> <li>・<u>T.Bil の減少<sup>3)</sup></u></li> </ul>
250 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>肝細胞質内硝子滴の出現</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>WBC の減少<sup>1)</sup></u></li> </ul>
80 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>WBC の減少<sup>1)</sup></u></li> </ul>	

1) : p<0.05      2) : p<0.01      3) : p<0.001

1 **【13 週間亜急性毒性試験の血液学的、血液生化学的検査の部分について】**

2 **専門委員 案1**

3 血液学的及び血液生化学的検査では、80700 ppm 以上投与群の雌雄及び 250  
4 ppm 以上投与群の雌で WBC の減少がみられた。2,000 ppm 群では、雌雄におい  
5 て、T.Bil、TP 及び Glob が減少し、雄では LDH 及び AST が増加、ALT が減少  
6 した。また、BUNが雄 700 ppm 以上群で、雌 2,000 ppm 群でそれぞれ増加した。  
7

8 **専門委員 案2**

9 血液学的及び血液生化学的検査では、700 ppm 以上投与群の雌雄で T.Bil が減  
10 少し、雌雄で WBC の減少、雄で BUN の増加がみられがみられた。2,000 ppm  
11 群では、雌雄において、~~T.Bil~~、TP 及び Glob が減少し、雄では LDH 及び AST  
12 が増加、~~ALT~~が減少した。し、雌では RBC の減少、BUN の増加がみられた  
13  
14

15  
16 **専門委員コメント3**

17 WBC の有意な減少が雄の全投与群、雌の 250 ppm 群以上でみられていますが、700  
18 ppm 群以上の骨髓低形成との関連性から、700 ppm 以上を影響としているようす  
19 ので、その点、確認が必要かと思ひます。  
20

21 **専門委員コメント4**

22 尿検査については、参考までに統計解析を行いました、雌雄とも有意な変化では  
23 ありませんでした。  
24

25 **専門委員コメント5**

26 病理組織学的検査において、肝細胞質内硝子滴が雄の 250 ppm 群の 1 例にみられ  
27 ており、対照群に観察されない変化であることから、投与の影響としたほうがよいの  
28 ではないでしょうか。  
29

30 **専門委員コメント6**

31 肝細胞の変化は 250 ppm の 1/12 例にもみられたようですが、抄録で NOAEL を  
32 250 ppm とされているので、今回は事務局案の記載で良いかと思ひます。  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41

【13 週間亜急性毒性試験の結論部分について】

① 案 1 (80 ppm 以上投与群で WBC の減少の影響をみた場合)

以上より、本試験において、ける雌では NOAEL は 80 ppm~~250 ppm~~ (各週毎のセデカマイシン摂取量の平均値から 5.2 雌雄それぞれ~~16.1~~及び 14.7 mg(力価)/kg 体重/日)、雄では、LOAEL が 80 ppm (同 4.5 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

② 案 2 (250 ppm 群で肝細胞質内硝子滴を影響とみた場合)

以上より、本試験における NOAEL は雄で 80 ppm、雌で 250 ppm (各週毎のセデカマイシン摂取量の平均値から雌雄それぞれ ~~4.5~~~~16.1~~及び 14.7 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

(2) 180 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2 p8、参照 5)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたセデカマイシンの混餌投与 (0、50、400 及び 3,200 ppm) による 180 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中死亡例はみられず、投与に起因する一般状態の異常も認められなかった。

体重は、3,200 ppm 群の雌に摂餌量減少を伴う増加抑制がみられた。

血液学的及び血液生化学的検査では、3,200 ppm 群の雌雄に RBC~~及び Glu~~ の低値、雌に T.Chol、TP、Glob の低値~~減少~~及び A/G 比の高値が認められた。

尿検査、剖検及び臓器重量に、投与に起因する影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、3,200 ppm 群の雌雄に小葉中心性肝細胞硝子滴変性、脾臓の褐色色素沈着及び骨髄の赤芽球系細胞の増加を示唆する細胞構成の変化、雌で、脾臓の髓外造血及び、褐色色素沈着、骨髄の脂肪化減少、赤芽球系細胞の増加を示唆する細胞構成の変化及び褐色色素沈着がみられた。

以上より、本試験における NOAEL は 400 ppm (平均セデカマイシン摂取量及び試験開始時及び終了時の体重の平均値から雌雄ともに 15.9 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 8 180 日間亜急性毒性試験(イヌ) で認められた毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
3,200	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 及び Glu の低値<sup>1)</sup></li> <li><del>・ T.Chol 及び TP の低値</del></li> <li><del>・ Glob の低値</del></li> <li><del>・ A/G 比の高値</del></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞硝子滴変性</li> <li>・ <u>骨髄の赤芽球系細胞の増加を示</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少、体重増加抑制</li> <li>・ RBC 及び Glu の低値<sup>1)</sup></li> <li>・ T.Chol 及び TP の低値<sup>1)</sup></li> <li>・ Glob の低値<sup>2)</sup></li> <li>・ A/G 比の高値<sup>2)</sup></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞硝子滴変性</li> </ul>

	唆する細胞構成の変化 ・脾臓の髓外造血、骨髄の脂肪化減少 ・ <u>脾臓</u> の褐色色素沈着	・ <u>骨髄</u> の赤芽球系細胞の増加を示唆する細胞構成の変化 ・脾臓の髓外造血、骨髄の脂肪化減少 ・ <u>脾臓</u> の褐色色素沈着
400 以下	—	—

1) :  $p < 0.05$     2) :  $p < 0.01$

5. 慢性毒性/発がん性試験 (参照 2 p8、参照 5)

セデカマイシンには催奇形性及び遺伝毒性が認められず、急性毒性及び亜急性毒性試験においてもその低毒性が示された。さらに残留期間も非常に短く、蓄積性もみられないことから安全性の高い物質と考えられたため、慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

6. 生殖発生毒性試験

多世代繁殖毒性試験は実施されていない。(参照 2 p9)

(1) 発生毒催奇形性試験 (ラット) (参照 2 p9、参照 6)

ラット (SD 系、25 匹/群) の妊娠 7~17 日の 11 日間にセデカマイシンを強制経口投与 (0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日) し、妊娠 20 日に帝王切開をして着床数、生存胎児数、吸収胚/死亡胎児胚数、胎児の性別、胎児体重、胎児の外表形異常、骨格異常及び内臓異常について調べられた。

その結果、母動物では 400mg/kg 体重/日群に有意な体重の低値、子宮重量の低値、胎盤重量の低値がそれぞれ認められた。胎児では 400mg/kg 体重/日群で胚・胎児死亡率の有意な増加、生存胎児数の減少及び生存胎児重量の有意な低下が認められた。また、化骨の進行が有意に遅延した。母動物及び胎児ともに投与に起因する異常はみられず、催奇形性も認められなかった。

(2) 発生毒催奇形性試験 (ウサギ) (参照 2 p9、参照 7)

ウサギ (日本白色種、15 匹/群) の妊娠 6~18 日の 13 日間にセデカマイシンを強制経口投与 (0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日) し、妊娠 29 日に帝王切開をして着床数、生存胎児数、吸収胚/死亡胎児胚数、胎児の性別、胎児体重、胎児の外表形異常、骨格異常及び内臓異常について調べられた。

母動物では、100 mg/kg 体重/日群に投与の影響と考えられる一般状態の変化、有意な体重の低値、摂餌量の減少が認められた。

胎児では、100 mg/kg 体重/日群で胚・胎児死亡率の有意な増加、生存胎児数の減少及び雌胎児体重重量の有意な低下が認められた。また、化骨の進行が有意に遅延しており、腰肋の出現率が有意に高かった。胎児異常については、~~脛開裂を有する胎児が対照群の 14 母体には観察されなかったが、100 mg/kg 体重/日群では 10 母体中 3 例の母体の 10 例の胎児に認められた。眼瞼開存、矢指、腎臓形成不全、胸骨核不相称及び第 1、第 4 指骨欠損がみられたものの、これらの出現率には対照群と比較して有意差はなく、用量~~

1 ~~依存性の傾向もなかった。したがって、これらの所見は、母動物の衰弱による二次的な~~  
 2 ~~影響が多分に加味されていると思われたため、異常胎児の出現にセデカマイシンが特異~~  
 3 ~~的に影響しているとは考えられず、催奇形性は認められないと考えられた。~~

4 以上より、本試験における NOAEL は母動物及び胎児ともに 10 mg/kg 体重/日と考え  
 5 られた。

7 7. 遺伝毒性試験 (参照 2 p9、参照 8~11)

8 セデカマイシン A、C 及び F の遺伝毒性に関する *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果を  
 9 表 9 及び 10 にまとめた。

11 表 9 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> WP2 hcr、 <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、TA1537、TA1538	1、5、10、50、100、500、 1,000 µg/plate (±S9) セデカマイシン A	陰性
	<i>E. coli</i> WP2 hcr、 <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538	0、0.03~1、5、10、50、100、 500 µg/plate (±S9) セデカマイシン C	陰性
	<i>E. coli</i> WP2 hcr、 <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538	1、5、10、50、100、500、 1,000、5,000 µg/plate (±S9) セデカマイシン F	陰性
DNA 修復試験	<del><i>E. coli</i> WP2 hcr、</del> <del><i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、</del> <del>TA1535、TA1537、TA1538</del> <u><i>Bacillus subtilis</i> H17、M45</u>	125、1,250 µg/disk セデカマイシン A	陰性
	<del><i>E. coli</i> WP2 hcr、</del> <del><i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、</del> <del>TA1535、TA1537、TA1538</del> <u><i>B. subtilis</i> H17、M45</u>	250、2,500 µg/disk セデカマイシン C	陰性
	<del><i>E. coli</i> WP2 hcr、</del> <del><i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、</del> <del>TA1535、TA1537、TA1538</del> <u><i>B. subtilis</i> H17、M45</u>	125、1,250 µg/disk セデカマイシン F	陰性

12 表 10 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
染色体異常試験	マウス骨髄細胞	<del>0</del> →200、1,000、5,000 mg/kg 体重 単回経 口投与 <del>0</del> →1,000 mg 5 日間経口投与 セデカマイシン A	陰性

1  
2 上記のとおり、セデカマイシン A、C 及び F を用いた *in vitro* 試験及びセデカマイシン  
3 ン A を用いた *in vivo* 試験においてすべて陰性であることから、セデカマイシンは生体  
4 にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

#### 5 6 8. 一般薬理試験 (参照 2 p10)

7 マウス、ラット、ウサギ及びネコを用いてセデカマイシンの一般薬理作用について検  
8 討された。

9 経口投与において、マウスで 1,000 mg/kg 体重の用量で極めて軽度の筋緊張低下、及  
10 びラットで 300 mg/kg 体重の用量で正常体温の軽度下降を示した以外薬理作用を示さ  
11 なかった。

12 経口以外の投与経路においては、血圧下降、呼吸興奮、心拍数の増加及び軽度の平滑  
13 筋の自動運動抑制が認められたのみであった。

#### 14 15 9. その他の試験

##### 16 (1) 皮膚刺激性試験 (参照 2 p10)

17 ウサギ (ニュージーランドホワイ種、雄 6 匹) の背部皮膚の非擦過及び擦過部にセ  
18 デカマイシンを 24 時間閉塞塗布 (500 mg/in<sup>2</sup>) し、7 日間観察が行われたところ、浮腫  
19 等の局所刺激反応はいずれのウサギにも全く観察されなかった。

##### 20 21 (2) 眼粘膜刺激性試験 (参照 2 p10)

22 ウサギ (ニュージーランドホワイ種、雄 9 匹) の右眼にセデカマイシンを眼結膜囊  
23 内投与 (0.1 g/眼) し、3 匹は投与 20~30 秒後に洗浄、6 匹は洗浄せずに 168 時間観察  
24 した結果、眼粘膜の刺激性変化は、洗浄群では投与 72 時間後まで、非洗浄群では投与  
25 96 時間後までに減弱して全て回復した。これらはいずれも一過性反応で、深達性障害は  
26 認められなかった。

#### 27 28 10. 微生物学的影響に関する試験

##### 29 (1) ヒト由来臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (参照 12)

30 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 (平成  
31 18 年 9 月~平成 19 年 3 月実施) において、ヒト臨床分離株等に対するセデカマイシン  
32 の約 5×10<sup>6</sup> CFU/spot における MIC が調べられている。(表 11)

33  
34 表 11 セデカマイシンの MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Sedecamycin	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	>128	64~>128

嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	8~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	32~>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	2	1~4
<i>Eubacterium</i> sp.	20	4	2~>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	16	4~32
<i>Prevotella</i> sp.	20	2	1~16
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	>128	32~>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	2	1~>128

1  
2 調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Bifidobacterium* sp.、  
3 *Prevotella* sp.、*Propionibacterium* sp. の 2 µg/mL であり、MIC<sub>calc</sub><sup>2</sup> は 1.874 µg/mL  
4 (0.001874 mg/mL) であった。

### 5 6 Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 7 1. 毒性学的 ADI について

8 遺伝毒性試験については、いずれも陰性の結果が得られていることから、セデカマイシ  
9 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られた。

10 慢性毒性試験は実施されていないが、13 週間及び 180 日間亜急性毒性試験で得られた  
11 毒性影響に大きな差はなく、投与期間が延長されたことにより増強された影響は認められ  
12 ず、また、180 日間亜急性毒性試験では重篤な毒性影響は観察されなかった。

13 したがって、セデカマイシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定す  
14 ることが可能であると考えられた。

15 各種毒性試験において、最も低い NOAEL はウサギの催奇形性試験の母動物及び胎児に  
16 おける NOAEL 10 mg/kg 体重/日であった。

17 毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この NOAEL に安全係数として、種差 10、  
18 個体差 10、慢性毒性/発がん性試験を欠くことによる追加の 10 の 1,000 を適用し、毒性  
19 学的 ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

#### 20 21 2. 微生物学的 ADI について

22 微生物学的影響については、VICH ガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知  
23 見が、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）  
24 から得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

25 MIC<sub>calc</sub> に 0.001874 mg/mL、細菌が暴露される分画は豚の投与試験において 10  
26 mg/kg 体重を投与後 120 時間までの尿中回収率が約 22.1 %であったことを根拠に 78 %、  
27 結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、  
28

<sup>2</sup> 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限値。

$$\text{ADI}(\text{mg/kg 体重/日}) = \frac{0.001874 (\text{mg/mL})^{1)} \times 220^{2)}}{(1-0.22)^{3)} \times 60^{4)}} = 0.00881 \text{ mg/kg 体重/日}$$

- 1 1) 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值  
2 2) 結腸内容物 (g)  
3 3) 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (豚における経口投与試験での投与量に対する尿中  
4 の排泄率約 22.1 %の知見をもとに推定した。)  
5 4) ヒト体重 (kg)  
6  
7 と算出された。

8

### 9 3. ADI の設定について

10 微生物学的 ADI の 0.0088 mg/kg 体重/日は、毒性学的 ADI の 0.01 mg よりも低く、  
11 毒性学的な安全性も担保されていると考えられることから、ADI は 0.0088 mg/kg 体重/  
12 日と設定することが適当と判断された。

13

### 14 4. 食品健康影響評価

15 以上より、セデカ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  
16 することが適当と考えられる。

17

18 セデカマイシン 0.0088 mg/kg 体重/日

19

20 暴露量については、当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と  
21 とする。

1 <別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	血漿中アルブミン・グロブリン比
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)]
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
Glob	グロブリン
Glu	グルコース、血糖
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50 %最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T.Col	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際会議
WBC	白血球数

2

- 1 <参照>
- 2 1 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
- 3 成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2 武田薬品工業株式会社. セデカマイシンについての試験成績等の抄録, 1989 年（未公
- 5 表）
- 6 3 T-2636A の吸収、分布および排泄について（未公表）
- 7 4 T-2636A のラットにおける慢性毒性（3 ヶ月）試験に関する報告書(未公表)
- 8 5 セデカマイシンのイヌにおける短期毒性試験（未公表）
- 9 6 T-2636A のラットにおける催奇形性試験（未公表）
- 10 7 セデカマイシンのウサギを用いた経口投与による催奇形性試験(未公表)
- 11 8 T-2636A の細菌を用いた変異原性試験（未公表）
- 12 9 T-2636C の細菌を用いた変異原性試験（未公表）
- 13 10 T-2636F の細菌を用いた変異原性試験（未公表）
- 14 11 T-2636A のマウス *in vivo* 染色体試験（未公表）
- 15 12 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査