

（案）

## 動物用医薬品及び飼料添加物評価書

# センデュラマイシン

2016年8月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目 次

1	目 次	頁
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		
8	I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 .....	5
9	1. 用途 .....	5
10	2. 有効成分の一般名 .....	5
11	3. 化学名 .....	5
12	4. 分子式 .....	5
13	5. 分子量 .....	5
14	6. 構造式 .....	5
15	7. 使用目的及び使用状況 .....	5
16		
17	II. 安全性に係る知見の概要 .....	7
18	1. 薬物動態試験 .....	7
19	(1) 薬物動態試験（鶏） .....	7
20	(2) 代謝試験（鶏、ラット、イヌ） .....	11
21	2. 残留試験 .....	12
22	(1) 残留試験（鶏）① .....	12
23	(2) 残留試験（鶏）② .....	14
24	(3) 残留試験（鶏）③ .....	16
25	3. 遺伝毒性試験 .....	16
26	4. 急性毒性試験 .....	17
27	5. 亜急性毒性試験 .....	18
28	(1) 92 日間亜急性毒性試験（マウス） .....	18
29	(2) 5 週間亜急性毒性試験（ラット） .....	18
30	(3) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット） .....	19
31	(4) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット） .....	19
32	(5) 1 か月間亜急性毒性試験（イヌ） .....	20
33	(6) 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ） .....	21
34	6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	21
35	(1) 2 年間（21 ヶ月）慢性及び発がん性試験（マウス） .....	21
36	(2) 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット） .....	21
37	(3) 2 年間慢性及び発がん性試験（ラット） .....	23
38	(4) 1 年間慢性毒性試験（イヌ） .....	24
39	7. 生殖発生毒性試験 .....	25
40	(1) 1 世代生殖毒性試験（ラット） .....	25

1	(2) 三世代生殖毒性試験（ラット） .....	25
2	(3) 発生毒性試験（ラット） .....	26
3	(4) 発生毒性試験（ラット） .....	28
4	(5) 発生毒性試験（ウサギ） .....	29
5	(6) 発生毒性試験（ウサギ） .....	30
6	8. その他の毒性試験.....	32
7	(1) 循環器系毒性試験（イヌ） .....	32
8	9. 一般薬理試験.....	32
9	10. 微生物学的影響に関する試験.....	33
10	(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最 <del>小</del> <u>少</u> 発育阻止濃度（MIC） .....	33
11		
12	Ⅲ. 国際機関等における評価.....	35
13	1. EU における評価 .....	35
14	2. FDA における評価 .....	35
15	3. 豪州における評価.....	35
16		
17	Ⅳ. 食品健康影響評価 .....	36
18		
19	・ 表 24 海外における各種試験の無毒性量等の比較 .....	37
20	・ 別紙 1：代謝物/分解物等略称 .....	40
21	・ 別紙 2：検査値等略称.....	42
22	・ 参照 .....	43
23		
24		

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示

2012 年 7 月 18 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0718 第 16 号）、関係資料の接受

2012 年 7 月 23 日 第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）

2016 年 8 月 5 日 第 114 回肥料・飼料等専門調査会

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 洸子

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

\* : 2012 年 7 月 2 日から

5

6 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2016 年 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

7

8

要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

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

[以降は審議後に記載。]

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

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：センデュラマイシンナトリウム

7 英名：Semduramicin sodium

9 3. 化学名

10 IUPAC

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

17 CAS No. 119068-77-8

19 4. 分子式

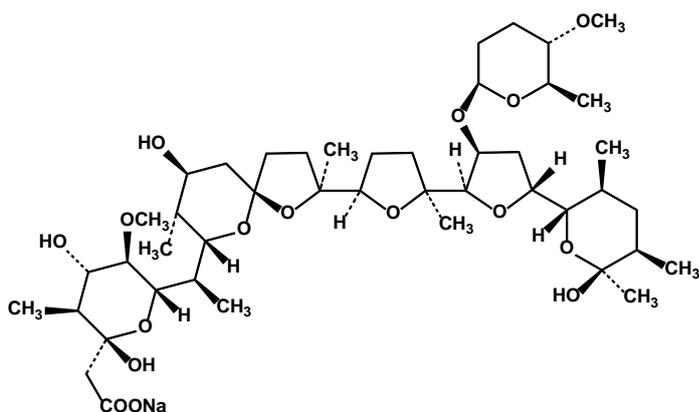
20  $C_{45}H_{75}NaO_{16}$  (参照 1) [Merck Index]

22 5. 分子量

23 895.07 (参照 1) [Merck Index]

25 6. 構造式

26



27

28

(参照 1、2) [Merck Index] [抄録 p1]

29

30 7. 使用目的及び使用状況

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

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

10

**【山田専門委員コメント】**

全体として気になったのは、ほとんどがセンデュラマイシンナトリウムを用いており、要約にも、有効成分の一般名にも センデュラマイシンナトリウムと記載されているのに、評価書のタイトルが センデュラマイシンであることです。

中身も両方が混在しているので、このままにするには、何か注釈が必要とと思いました。

**【下位専門委員コメント】**

評価書案全体を通して、多くはナトリウム塩と思いますが、センデュラマイシンなのか、ナトリウム塩か確認した方がいいかと思います。

**【事務局より】**

今回の評価については、厚生労働省より「センデュラマイシン」として評価依頼を受けています。この「センデュラマイシン」の評価のために提出された資料が「センデュラマイシンナトリウム」を用いた試験資料となっていますので、要約や有効成分の一般名に「センデュラマイシンナトリウム」を記載しておりました。

分かりやすくするために、要約を修正しました。

また、評価書案全体を見直し、試験に用いた物質がナトリウム塩かどうか確認しました。

11

12

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

1 II. 安全性に係る知見の概要

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

5 1. 薬物動態試験

6 (1) 薬物動態試験（鶏）

7 ① 吸収、分布及び排泄

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

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

16 血漿中濃度は、最終投与 6 時間後において 0.025 µg eq/mL であり、~~2448~~時間後では全  
17 例において検出限界（0.009 µg eq/mL）未満であった。宮島専門委員修文

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

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

23 排泄物中の代謝物は、未変化体が雌雄それぞれ 7.8 及び 3.7%であり、代謝物 M1 が雌雄  
24 ともに最も多く、各々 11.5 及び 10.7%認められた。（参照 2、10、11、12、13）[抄録 p39  
25 ～40] [ACS Symposium Series] [代謝試験] [排泄試験] [排泄に関する概要]

27 表 1 鶏における <sup>14</sup>C 標識センデュラマイシンナトリウムを 7 日間混餌投与後の血漿及び  
28 胆汁中濃度（µg eq/mL）宮本専門委員修文

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

29 n=6 ND : 検出定量限界（0.009 µg eq/mL）未満

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

31

**【事務局より】**

参照 12 の p10 では、投与 6 時間後の血漿中濃度については、6 例中 1 例が「NS (no sample)」となっていましたので、資料提供者に確認したところ、投与 6 時間後の n 数は 5 が正しいとの回答を得ました。

32

33

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

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

3 n=6 平均  $\pm$  標準偏差

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

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

7 n=6

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

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

11 n=6

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

13  
 14  
 15  
 16  
 17  
 18  
 19  
 20

表 5 鶏に  $^{14}\text{C}$  標識センデュラマイシンナトリウムを 7 日間  
混餌投与時の排泄物中の代謝物の割合 (%)

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

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

結果を表 6 に示した。

最終投与 6 時間後における平均肝臓中濃度は 0.166  $\mu\text{g/g}$  であり、24 時間後には 0.017  $\mu\text{g/g}$  未満となった。（参照 2、10、14）[\[抄録 p41\]](#) [\[ACS Symposium Series\]](#) [\[EC2002 p15\]](#)  
[荒川専門委員修文](#)

表 6 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 44 日間混餌投与後の肝臓中未変化体濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

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

n=6 平均 ± 標準偏差

【事務局より】

44 日間投与試験の肝臓中濃度の数値が、参照 10 と参照 2、14 で異なっています。評価書案には、参照 10 の結果を記載しました。

② 吸収及び分布

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

投与開始 3 日後の採材では 12 羽で 1 試料とし、合計 3 試料作製した。 1 週間後及び 2 週間後では、それぞれ 8 羽、及び 4 羽で 1 試料とし、合計 3 試料作製した。 最終投与 0~2 日後では、3 羽で 1 試料とし、合計 3 試料作製した。 各採材時点で 3 試料としたが、投与開始 2 週後の脾臓の一部及び胆汁については、12 全羽で 1 試料とした。

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

1 血漿、胆汁及び組織中濃度を表 7 に示した。  
 2 投与期間中に採取した試料の全てにおいて、センデュラマイシンの分布が認められた。  
 3 血漿中濃度は投与開始 3 日後で 0.270 µg/mL であり、投与期間中 0.15~~39~~~0.270 µg/mL  
 4 で推移し、T<sub>1/2</sub> は 2.8 時間であり、最終投与 1 日後には検出限界未満となった。[宮島専門  
 5 委員修文]

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

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

12 肝臓における T<sub>1/2</sub> は、最終投与後 1~9 時間では 3 時間、最終投与後 9~24 時間では 11  
 13 時間であった。

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

16  
 17 表 7 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 4 週間投与時の血漿及び組織中濃度  
 18 (µg(力価)/mL 又は µg(力価)/g) <sup>a</sup>

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

筋胃	—	—	0.170	0.177	—	0.119	ND (3)	ND (3)	ND (3)	ND (3)
脾臓	—	—	0.201 <sup>c</sup>	0.169	—	0.142	0.053	0.036 ND(2)	ND (3)	ND (3)
胆汁	—	—	0.541 <sup>c</sup>	0.139 <sup>c</sup>	—	0.093 <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>

- 1 n=3 平均値 ND：検出限界（0.025 µg(力価)/g) 未満  
 2 a：表には平均値を示したが、検出限界未満の試料を含む場合は3試料の各数値を示した。なお、括弧  
 3 内の数値は試料数。  
 4 b：試料を採取しなかった。  
 5 c：n=1。採取量が少なかったため、12全羽分を1試料として分析した。  
 6

**【植田専門委員コメント】**

①9 ページの 13 行目について

表 7 の n 数との関係がわかりにくいので、12 羽の試料をプールして1試料とし合計 36 羽使用した、などと修正した方が良いのではないのでしょうか？あるいは、実際の鶏の数を表面に出したほうがわかりやすいのではないのでしょうか。

②表 7 について

①と同様のことですが、表 7 の投与開始後 3 日～2 週の「血漿」から「筋胃」には数値が記載されているところと「脾臓」と「胆汁」に c と注釈がついているところの関係がわかりにくいです。9 ページの 13 行目の段落では既に 4 羽をまとめていますので、c ではさらに 12 羽をまとめたということと思いますが、わかりにくいと思います。記載に工夫が必要ではないかと思います。

**【事務局より】**

本文中及び表の記載を修正しました。

7

8 **(2) 代謝試験（鶏、ラット、イヌ）**

9 鶏（肉用種、37 日齢、雌雄各 3 羽/時点）に <sup>14</sup>C 標識センデューラマイシンナトリウムを 7  
 10 日間混餌投与（ナトリウム塩として 25 ppm）し、最終投与日の排泄物、最終投与 12 時間  
 11 後の胆汁及び最終投与 6 時間後の肝臓について、ラジオ HPLC によって代謝物を検討し  
 12 た。

13 また、ラット（Long-Evans 系、投与群：雌雄各 6 匹、対照群：雌雄各 3 匹）及びイヌ  
 14 （ビーグル種、雌雄各 1 匹）に <sup>14</sup>C 標識センデューラマイシンナトリウムを 5 日間経口投与  
 15 （1.0 mg/kg 体重/日）した。ラットにおいては、最終投与 2 又は 6 時間後に雌雄各 3 匹/時  
 16 点から肝臓を採取した。イヌにおいては、最終投与 6 時間後に肝臓を採取した。肝臓中の  
 17 代謝物について、ラジオ HPLC で検討した。

18 結果を表 8 に示した。

19 鶏の排泄物において、未変化体は投与量の 3.7～7.8 %であった。代謝物は主として、A  
 20 環の O-脱メチル体（代謝物 M1）、G 環の O-脱メチル体（代謝物 M2）及び F 環の開環体

1 (代謝物 M3) であり、代謝物 M1 が総残留放射活性の 10%以上を占めた。胆汁中には、  
2 未変化体及び上記 3 種の代謝物が検出され、代謝物 M1 が最も多く検出された。肝臓では  
3 未変化体が総放射活性の約 43%、他の代謝物は各々 10% (0.1 ppm) 以下であった。

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

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

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

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

12 a : 7 日間混餌投与 (25 ppm)

13 b : 5 日間経口投与 (1 mg/kg 体重/日)

14

**【事務局より】**

代謝物 M1~3 に関する毒性等の知見がありませんが、センデュラマイシンナトリウムの経口投与後にラット及びイヌの体内にこれら代謝物が認められていることから、代謝物の毒性は、ラット又はイヌの毒性試験において、親化合物総体として評価されると考えます。

15

16 **2. 残留試験**

17 **(1) 残留試験 (鶏) ①**

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

23 結果を表 9~11 に示した。

24 25 ppm 投与群の投与開始 4 週間後及び最終投与 3 時間後では、筋肉以外の組織及び血清  
25 に残留がみられた。最終投与 2 日後には全試料で検出限界未満となった。

26 50 ppm 投与群の 4 週間投与では、最終投与 3 時間後には全試料に残留を認めたが、最  
27 最終投与 2 日後では皮膚のみに検出され、最終投与 3 日後では全試料で検出限界未満となっ  
28 た。

1 50 ppm 投与群の 8 週間投与では、最終投与 3 時間後で小腸の 1 例を除く全試料に残留  
 2 がみられ、最終投与 1 日後では脂肪及び小腸の各 1 試料並びに肝臓の全試料に残留が認め  
 3 られたが、最終投与 2 日後には全試料で検出限界未満となった。（参照 2、16）**[抄録 p24-**  
 4 **27] [残留試験①]**

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

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

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

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

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

13 表 10 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 4 週間混餌投与（50 ppm）後の血清  
 14 及び組織中残留濃度（ $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）<sup>a</sup> 宮島専門委員修文

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

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

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

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

1  
2 表 11 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウムを 8 週間混餌投与（50 ppm）  
3 後の血清及び組織中残留濃度（ $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ） a 宮島専門委員修文

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

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

9 **【事務局より】**

飼料添加 50 ppm の 8 週間投与の試験結果について、参照 2 の p27 表 3-5 と参照 16 の表 3-2-3 における最終投与 1 日後の脂肪及び小腸の数値が異なっていますが、資料提供者に確認したところ、参照 16 の数値が正しい旨の回答を得ました。

10  
11 **(2) 残留試験（鶏）②**

12 鶏（肉用種、初生雛、雌 280 羽（25 ppm 80 羽、50 ppm 190 羽、対照群 10 羽））にセ  
13 ンデュラマイシンナトリウムを混餌投与（センデュラマイシンとして 25 又は 50 ppm）し  
14 た。25 ppm 投与群の投与期間は 8 週間、50 ppm 投与群は 4 週間とした。組織中濃度を  
15 バイオオートグラフィー（検出限界  $0.025 \mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）により測定した。  
16 結果を表 12 及び 13 に示した。

17 25 ppm 投与群において、採取投与 3 時間後では筋肉の全試料及び血漿の 2 試料を除く  
18 全試料に残留が認められたが、最終投与 2 日後には全試料で検出限界未満となった。

19 50 ppm 投与群では、最終投与 3 時間後の筋肉の 1 試料を除く全試料に残留が認められ  
20 たが、最終投与 2 日後では皮膚の 2 試料を除く全試料で検出限界未満となり、最終投与 3  
21 日後では全試料で検出限界未満となった。（参照 2、11、17）[抄録 p27-30] [代謝試験] [残  
22 留試験②]

1 表 12 鶏におけるセンデュラマイシンを 8 週間混餌投与（25 ppm）時及び投与後の血漿  
 2 及び組織中残留濃度（ $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ ）<sup>a</sup> 植田専門委員、宮島専門委  
 3 員修文

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15

1 (3) 残留試験（鶏）③

2 鶏（初生ヒナ、肉用種、投与群：雌雄各 40 羽、対照群：雌雄各 40 羽）にセンデュラマ  
3 イシンナトリウムの菌体制剤を 42 日間混餌投与（センデュラマイシンとして 0 又は 25  
4 ppm）し、残留試験が実施された。

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

9 結果を表 14 に示した。

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

12  
13 表 14 鶏における 42 日間センデュラマイシン菌体制剤を混餌投与後  
14 の肝臓中センデュラマイシン濃度 (ng/g)

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

15 n=3 定量限界 35 ng/g

16  
17 3. 遺伝毒性試験

18 センデュラマイシンナトリウムの遺伝毒性試験結果を表 15 に示した。

19  
20 表 15 センデュラマイシンナトリウムの遺伝毒性試験結果 山田専門委員修文

試験	対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i> 復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	39~5,000 µg/plate (±S9) <u>センデュラマイシンと</u> <u>して</u>	陰性	2、18 <span style="color: red;">[抄録 p34-35]</span> <span style="color: red;">[復帰突然 変異試験]</span>
	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、TA1537	0.02~10 mg/plate <sup>a</sup> (-S9) 0.002~1.0 mg/plate (+S9)	陰性	5 <span style="color: red;">[NADA 140-940 p10]</span>
遺伝子突 然変異試 験	L5178Y マウスリンパ腫細 胞( <u>TK<sup>+</sup></u> )	16~121 µg/mL <sup>b</sup> (±S9)	陰性	5 <span style="color: red;">[NADA 140-940 p10]</span>
染色体異 常試験	ヒトリンパ球	2.5~10.0 µg/mL <sup>c</sup> (-S9) 24 時間処理 7.0~ <del>9.050.0</del> µg/mL <sup>d</sup>	陰性	2、19 <span style="color: red;">[抄録 p35]</span>

			(+S9) 1 時間処理、 <u>23 時間回復時間</u>		[染色体異常試験]
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	0.0005~250 µg/mL <sup>e</sup>	陰性	5 [NADA 140-940 p10]
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	CD-1 系マウス骨髄細胞 雌雄各 5 匹	6 mg/kg 体重 単回経口投与 <u>6、24、48 時間後に観察</u>	陰性	2、19 [抄録 p35] [染色体異常試験]

- 1 a : 0.5 mg/plate 以上でセンデュラマイシンは不溶であった。  
 2 b : 68 µg/mL を超える用量で細胞毒性がみられた。  
 3 c : 20.0µg/mL 以上で細胞毒性がみられた。  
 4 d : 10.0µg/mL 以上で細胞毒性がみられた。  
 5 e : 100 µg/mL 以上でセンデュラマイシンは不溶であった。2.5~250 µg/mL では細胞毒性が高く、解析しなかつみられた。  
 6  
 7

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

#### 11 4. 急性毒性試験

12 各種動物におけるセンデュラマイシンナトリウムの急性毒性試験の結果を表 16 に示  
 13 した。  
 14

15 表 16 センデュラマイシンナトリウムの急性毒性試験結果 中山専門委員修文

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

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

1

2 5. 亜急性毒性試験

3 (1) 92 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料<sup>2</sup>＞（実施時期不明）

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

6

7 (2) 5 週間亜急性毒性試験（ラット）（GLP、1985 年実施）

8 ラット（Long-Evans 系、齢不明、雌雄各 5 匹/群）にセンデュラマイシンナトリウムを  
9 5 週間混餌投与（センデュラマイシンとして 0、0.14、0.28、0.56、1.12 又は 2.24 mg/kg  
10 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

11 毒性所見を表 17 に示した。

12 FDA は、本試験における NOEL を 0.56 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 5） [NADA  
13 140-940 p8]

14 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1.12 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度の脂  
15 肪肝がみられたことから、本試験における NOAEL はセンデュラマイシンとして 0.56

<sup>2</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

1 mg/kg 体重/日と判断した。

2

3 表 17 ラットを用いた 1 か月間亜急性毒性試験における毒性所見 中山専門委員修文

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

4

【事務局より】

「mild hepatic fatty change」を「軽度の肝脂肪化」と訳しました。

5

6 (3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料<sup>3</sup>> (GLP、1988 年実施)

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

10 一般症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、  
11 剖検及び病理組織学的検査において、投与による影響はみられなかった。

12 FDA は、本試験における NOEL は 1.0 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 5) [NADA 140-  
13 940 p9]

14

15 (4) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) ② (GLP、1991 年実施)

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

19 毒性所見を表 18 に示した。

20 試験期間を通し、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

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

23 試験報告者は、本試験における NOEL は雄では 2.25 mg/kg 体重/日、雌では 0.75 mg/kg  
24 体重/日と判断した。(参照 2、21) [抄録 p31-32] [ラット 3 ヶ月経口試験]

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

28

29

30

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

1 表 18 ラットを用いた 3 か月亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
2.25	(雌) 体重増加抑制、軽度な摂餌量減少、被毛の粗剛、削瘦、腹腔内脂肪の軽度な減少、血清中総コレステロールの増加、血糖の低下、肝臓・腎臓・卵巣の絶対重量の減少及び肝臓・腎臓・心臓・脾臓・副腎・脳の相対重量増加
0.75 以下	所見なし

2

【事務局より】

肝臓・腎臓・卵巣の絶対重量の減少及び肝臓・腎臓・心臓・脾臓・副腎・脳の相対重量の増加は、体重増加抑制の二次的変化として捉えて、毒性所見としないほうがよろしいでしょうか？

【中山専門委員コメント】

所見として記載しておいても構わないと思います。

【吉田専門委員コメント】

心臓、脾臓、副腎及び脳については、絶対重量に影響もないので、体重増加抑制の影響かと思います。肝臓、腎臓については、体重減少に伴い重量が減少しているようですが、相対重量が増えているので、それほど絶対重量が下がっていないのだと思います。議論が必要かと思われまます。

3

4 (5) 1 か月間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料<sup>4</sup>＞（GLP、1986 年実施）

5 イヌ（ビーグル種、7 か月齢、雌雄各 2 匹/群）にセンデュラマイシンナトリウムを 1 か  
6 月間混餌投与（センデュラマイシンとして 0、1、2 又は 4 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性  
7 試験が実施された。

8 一般症状については、4 mg/kg 体重/日投与群において、進行性の運動失調がみられ、2  
9 例で一時的な起立及び歩行困難、他の 2 例では回復不能な起立困難がみられた。

10 血液生化学的検査においては、4 mg/kg 体重/日投与群の全例において、血清中 CPK、  
11 AST 及び ALT の上昇がみられた。2 mg/kg 体重/日投与群では、全例で血清中 CPK の上  
12 昇、1 例で AST 及び ALT の上昇がみられた

13 組織学的検査では、4 mg/kg 体重/日投与群の全例において、筋肉の変性及び壊死並びに  
14 神経障害がみられた。2 mg/kg 体重/日投与群の 1 例において、筋肉の変性及び壊死がみら  
15 れた

16 FDA は、本試験における NOEL は 1 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 5）**[NADA140-**  
17 **940 p9]**

18

<sup>4</sup> 試験動物数が少ないため、参考資料とした。

1 (6) 6 か月亜急性毒性試験（イヌ）（GLP、1987～1988 年実施）

2 イヌ（ビーグル種、約 11～12 か月齢、雌雄各 4 匹/群）にセンデュラマイシンナトリウ  
3 ムを 182 日間混餌投与（センデュラマイシンとして 0、0.25、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日）  
4 し、亜急性毒性試験が実施された。

5 毒性所見を表 19 に示した。

6 試験期間中、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

7 ~~試験報告者は、本試験における NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えた。~~（参照 2、22） [抄  
8 録 p32] [イヌ 6 ヶ月経口試験]

9 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1.0 mg/kg 体重/日投与群で網膜タペタムに  
10 おける変化、軟便の頻度の僅かな増加及び軽度な血清 TG の低下が認められたことから、  
11 本試験における NOAEL はセンデュラマイシンとして 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。

12

13 表 19 イヌを用いた 6 か月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
1.0	(雌雄) 軟便の頻度の僅かな増加 (雄 2 例、雌 1 例) 網膜タペタムに小型の輪状斑点 (雄) 軽度な血清 TG の低下
0.5 以下	所見なし

14

15 6. 慢性毒性及び発がん性試験

16 (1) 21 か月間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）＜参考資料<sup>5</sup>＞（実施時期不明）

17 マウス（系統、齢及び性別不明）にセンデュラマイシン（結晶型）を 21 か月間混餌投与  
18 (10 mg/kg 体重/日) すると、ハーダー腺腫が増加した。ヒトにはハーダー腺が無い  
19 この作用のヒトでの意義は不明である。~~さらに、結晶型及び菌体型のセンデュラマイシン~~  
20 ~~に細菌及び哺乳類細胞の遺伝物質への損傷は認められず、また、センデュラマイシンが発がん~~  
21 ~~性を有するエビデンスはなかった。~~（参照 8） [NRA p7]

22

23 (2) 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）①（GLP、1990～1992 年実施）

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

27 試験期間中の 2.5、5 及び 20 ppm 投与群のセンデュラマイシンの摂取量の間値は、雄  
28 で 0.169、0.356 及び 1.405 mg/kg 体重/日、雌で 0.198、0.397 及び 1.618 mg/kg/体重/日  
29 であった。

30 毒性所見を表 20 に示した。

31 一般症状、血液学的検査及び尿検査には、投与による影響はみられなかった。

32 血液生化学的検査では、5 ppm 以上投与群で血清 Na、~~K~~-Ca 及び血清総蛋白に、20  
33 ppm 投与群で K の有意な低下がみられたが、生物学的意義のない影響と考えられた。[宮]

<sup>5</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

1 **本専門委員修文**

2 剖検及び病理組織学的検査において、投与群及び対照群に腫瘍や加齢に伴う変化が認め  
3 られたが、これらの発生頻度に用量依存性はみられず、投与による影響とは考えられな  
4 かった。

5 ~~試験報告者は、20 ppm 投与群において体重増加抑制及び軽度な摂餌量の減少がみられ~~  
6 ~~たこと、また同群の雌の死亡率の軽度な増加がみられたことから、本試験における NOEL~~  
7 ~~は 5 ppm (雄 0.356 mg/kg 体重/日、雌 0.397 mg/kg 体重/日) と考えた。(参照 2、23) [抄~~  
8 ~~録 p32, 34] [ラット 2 年経口試験]~~

9 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、20 ppm 投与群において体重増加抑制及び  
10 軽度な摂餌量の減少がみられたこと、また同群の雌の死亡率の軽度な増加がみられたこと  
11 から、本試験における NOAEL は 5 ppm（センデュラマイシンとして雄で 0.2510-356  
12 mg/kg 体重/日、雌で 0.3230-397 mg/kg 体重/日）と判断した。発がん性はみられなかった。

13 表 20 ラットを用いた 2 年間慢性毒性及び発がん性試験における毒性所見

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

15 **【事務局より】**

以下の 2 点について、ご検討をお願いいたします。

- (1) 血液生化学的検査でみられた血清 Na、K、Ca 及び血清総蛋白に有意な低下につ  
いては、試験報告者は生物学的意義をもたない統計学的な差と考えています。こ  
れらの変化を毒性所見と捉えなくてもよいかご検討をお願いいたします。

**【吉田専門委員コメント】**

摂餌量が減っているので、蛋白の減少はそれによる可能性もあるかもしれません。電  
解質、Ca についても投与の影響だが、関連する変化もない（腎や骨など）ので、毒性学  
的意義は低いのだろうと思います。

**【宮本専門委員コメント】**

いずれも正常範囲内の変動であり、毒性所見と捉えなくてもよいと思います。

**【植田専門委員コメント】**

統計的な差を得たにも関わらず意味がないと書く根拠はなんのでしょうか。本当に意味  
がないならば、削除したほうが良いのではないのでしょうか。

- (2) 参照 2 に記載されている NOEL は、投与期間中のセンデュラマイシン摂取量の中  
間値です。（中間値については、参照 23 の p9 をご参照ください。）現在の評価書案  
では、その中間値を本専門調査会の NOAEL に引用しています。

一方、投与期間中の摂取量の平均値（測定 1 日目の「0 mg/kg 体重/日」を含めた

平均値)を求めると、以下のとおりとなります。(個別のデータは、参照 23 の表 1 をご参照ください。)

2.5 ppm : 雄 0.122 mg/kg 体重/日、雌 0.161 mg/kg 体重/日

5 ppm : 雄 0.245 mg/kg 体重/日、雌 0.316 mg/kg 体重/日

20 ppm : 雄 0.999 mg/kg 体重/日、雌 1.315 mg/kg 体重/日

本専門調査会の判断として、NOAEL には、中間値又は平均値のどちらを用いればよいかご検討お願いいたします。

【今井座長コメント】

1) 本試験については、試験初期の摂餌量測定が毎週行われていますが、中期以降は 4 週間に 1 回であり、個人的にはこれらの単純平均値は余り意味がないと思っています。(測定頻度に応じて、各ポイントの値の重みづけを調整して平均値を出す場合もあると考えられますが、そうしますと、平均値は現在計算されている値より遥かに低くなります。)

2) また、2年間という長期の試験の場合、試験開始当初の発育期の体重あたり摂餌量が後半に比べて極端に多いため、所謂「中央値メジアン」を採用するのも一案ですが、本報告書での「中間値」は中央値ではなく、その定義、計算方法は不明です。また、報告書本文に平均値とともに「中間値」が併記されている理由も不明ですが、特に雄の最高用量群で試験後半の体重が大きく抑制されている点を考慮している可能性があります。

3) 事務局からのお問合せにあるゼロを入れるか、入れないかに関して、平均値の計算としてはゼロは入れるべきではないと考えます。

4) 1) において各ポイントの値の単純平均値は余り意味がないと書きましたが、今回の試験と同じように試験初期の摂餌量測定は毎週、中期以降は 4 週間に 1 回として単純平均している試験も相当数あると思われるので、事務局が計算されたゼロを除く平均値を採用し、脚注として「報告書に記載のある各測定ポイントの平均値について、測定 1 日目の 0 を除いた再計算値」などと追記しておくのが結論としては落着くでしょうか。

【吉田専門委員コメント】

今井先生のご意見に同意します。

【中山先生コメント】

今井先生、吉田先生と同じく、「平均値」でよいと思います。

- 1
- 2 (3) 2年間慢性毒性及び発がん性試験(ラット)②<参考資料<sup>6</sup>>(実施時期不明)
- 3 ラット(系統、齢及び性別不明)にセンデュラマイシンを2年間経口投与し、慢性毒性及
- 4 び発がん性試験が実施された。0.25 mg/kg 体重/日投与群において、意義が低く非特異的
- 5 な影響(血清中タンパク質及びNa<sup>+</sup>の減少)がみられた。発がん性はみられなかった。

<sup>6</sup> 試験の詳細が不明であるため、参考資料とした。

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

3  
4 （4）1 年間慢性毒性試験（イヌ）（GLP、1990～1991 年実施）

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

8 毒性所見を表 21 に示した。

9 投与期間中いずれの群にも死亡例は認められなかった。

10 1.0 mg/kg 体重/日投与群では、表 ~~2135~~ に示した毒性所見以外、体重増加、飼料摂取量、  
11 理学的検査及び心電図所見に対照群との間に差は認められなかった。その他の血液学的検  
12 査、生化学的検査、尿検査及び器官重量には投与に関連した変化は認められなかった。

13 0.3 mg/kg 体重/日以下投与群においては、いずれの検査項目にも被験物質投与に関連す  
14 る変化は認められなかった。

15 FDA は、本試験における NOEL は 0.3 mg/kg 体重/日と判断した。

16 ~~試験報告者は、1.0 mg/kg 体重/日投与群において網膜変化及び収縮血圧の上昇がみられ~~  
17 ~~たことから、本試験における NOEL は 0.3 mg/kg 体重/日と考えた。~~（参照 2、5、24）[抄  
18 録 p32-33] [NADA 140-940 p9] [イヌ 1 年経口試験]

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

22  
23 表 21 イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における毒性所見

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

24 【事務局より】

参照 23 では、1.0 mg/kg 体重/日投与群においてソルビトール脱水素酵素値の上昇が  
記載されていますが、肝臓に病理組織学的変化はみられていません。この酵素値の上昇  
を毒性所見として記載したほうがよいかご検討お願いいたします。

【吉田専門委員コメント】

一般的な項目ではありません。AST、ALT など他の肝臓関連指標に変化がなければ肝臓には関係のない変動と思われます。

【宮本専門委員コメント】

イヌの SDH 活性の正常範囲についての資料は少ないのですが、15 前後は異常とは言えない数値と考えられます。AST、ALT などに変化が見られないこと、肝臓に病理組織学的変化がないことなどとあわせて、毒性所見として記載する必要はないと思います。

1

【吉田専門委員コメント】

「ミトコンドリアの膨化」は、組織所見の用語としては不適切かもしれません。

2

3 7. 生殖発生毒性試験

4 (1) 1 世代生殖毒性試験（ラット）＜参考資料<sup>7</sup>＞（実施時期不明）

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

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

11

12 (2) 3 世代生殖毒性試験（ラット）（GLP、1987～1988 年実施） 小林専門委員修文

13 ラット（Long-Evans 系、雌雄各 45 匹/群）にセンデュラマイシンナトリウムを混餌投  
14 与（センデュラマイシンとして 0、0.25、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日）し、3 世代生殖毒  
15 性試験が実施された。 小林専門委員修文

16 F<sub>0</sub> では雄に交配前 10 週間及び交配期間中、雌に交配前 2 週間、妊娠及び哺乳期間まで  
17 投与した。F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 及び F<sub>3</sub> 児動物には、哺乳後期から添加飼料を与えた。

18 各群で得られた F<sub>1</sub> 児動物の雌雄各 25 匹を成熟期まで飼育し、2 回交配させて F<sub>2a</sub> 及び  
19 F<sub>2b</sub> 児動物を得た。また、各投与群の F<sub>2b</sub> 児動物の雌雄各 25 匹を成熟期まで飼育し、交配  
20 し、F<sub>3</sub> 児動物を得た。

21 F<sub>0</sub> の雄は交配後に、雌は F<sub>1</sub> 児動物の離乳後に剖検した。F<sub>1</sub> のうち、交配に用いた雄は  
22 2 回目の交配後に、雌は F<sub>2b</sub> 児動物の離乳後に剖検したが、その他の F<sub>1</sub> 児動物は出生後に  
23 外表及び内臓異常を検査した。

24 F<sub>2a</sub> 児動物は出生後 21 日に外表及び内臓異常について検査した。F<sub>2b</sub> のうち、交配に用  
25 いた雄は交配後に、雌は交配期間終了後又は分娩後 21 日以降に剖検し、その他の F<sub>2b</sub> 児動  
26 物は出生後に外表及び内臓異常を検査した。F<sub>3</sub> 児動物は、出生後 21 日に外表及び内臓異  
27 常について検査した。

28 3 世代を通して、1.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物（F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2b</sub>）において、哺  
29 乳期間中の体重減少（9～165％）がみられた。 小林専門委員修文

<sup>7</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

1 試験期間を通し、被験物質投与に関連する死亡例や一般症状の異常は認められなかった。  
 2 各世代において、交尾率、妊娠率、児動物の生存率及び成長について、被験物質の投与  
 3 による影響はみられなかった。また、外表及び内臓の異常の検査についても、投与による  
 4 影響はみられなかった。

5 F<sub>2b</sub> 児動物尾の行動に対しても、被験物質による影響はみられなかった。 荒川・小林専門  
 6 委員修文

7 FDA は、本試験における母動物及び胎児に対する NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日と判断し  
 8 た。

9 ~~試験報告者は、本試験における NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えた。~~ (参照 2、5、25)  
 10 [抄録 p33] [NADA 140-940 p9] [ラット三世代生殖試験]

11 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、  
 12 哺乳期間中に体重減少がみられたことから、本試験における母動物に対する NOAEL をセ  
 13 ンデュラマイシンとして 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。児動物については、投与による悪  
 14 影響はみられなかったことから、児動物に対する NOAEL は 1.0 mg/kg 体重/日と判断し  
 15 た。また、生殖能についても影響がみられなかったことから、生殖能に対する NOAEL は  
 16 1.0 mg/kg 体重/日と判断した。

17

**【事務局より】**

本試験における妊娠率について、F<sub>1</sub> の交配後の妊娠率は 2 回とも対照群と比較して低い割合ですが、F<sub>0</sub> 及び F<sub>2b</sub> の交配後の妊娠率は、対照群と変わらないことから、F<sub>1</sub> の妊娠率については、投与の影響としないことでよいか、ご検討お願いいたします。

**【桑形専門委員コメント】**

参照 25 の Tables 6, 9, 13, 17 の交配成績を確認しましたが、僅かな変化であり、用量相関性はないので投与の影響としないという判断でよいと考えます。

**【小林専門委員コメント】**

F<sub>0</sub> から F<sub>2b</sub> までの母動物の妊娠率を以下に集約してみました。変化の幅は 63~92% 内にあります。用量依存的に減少しているわけではないことも根拠に、投与の影響としないとでよろしいと思います。

妊娠率	1 mg/kg	0.50 mg/kg	0.25 mg/kg	0 mg/kg
F <sub>0</sub> dam	80.0	71.1	79.1	73.3
F <sub>1</sub> dam(1st)	68.0	84.0	76.0	88.0
F <sub>1</sub> dam(2nd)	62.5	87.5	68.0	87.5
F <sub>2b</sub> dam	88.0	92.0	88.0	84.0

18

19 (3) 発生毒性試験（ラット）①（GLP、1988 年実施）

20 ラット（SD 系、雌 20 匹/群）にセンデュラマイシンナトリウムを妊娠 6~15 日 にまで

1 小林専門委員修文 強制経口投与（センデュラマイシンとして 0、0.25、0.50 又は 1.0 mg/kg  
2 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日後小林専門委員修文に帝王切開し、  
3 胎児数、黄体数、着床数等を測定した。胎児については、体重の測定の他、口腔内を含む  
4 外表及び口腔内異常について検査した。また、胎児の半数は内臓異常の検査、残りの半数  
5 は骨格異常及び化骨形成の検査を実施した。桑形専門委員修文

6 1.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、投与前、投与中及び投与後に摂餌量の減少がみ  
7 られたが（2.7%～3.5%）、投与による影響とは考えられなかったが、~~また~~、投与中及び投  
8 与後には有意な体重増加量の減少体重増加抑制がみられた（5～11%）。小林専門委員修文

9 1.0 mg/kg 体重/日投与群における胎児の雌において、平均体重の有意な減少がみられた。

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

11 林専門委員修文

12 FDA は、本試験における母動物及び胎児に対する NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日と判断し  
13 た。

14 ~~試験報告者は、本試験において、いずれの投与量においても胎児毒性及び催奇形性はみ~~  
15 ~~られなかったと考えた。（参照 2、5、26）[抄録 p33-34] [FDA 140-940 p9] [ラット催奇形~~  
16 ~~性試験①]~~

17 ~~食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、~~  
18 ~~摂餌量の減少及び体重増加抑制がみられたことから、本試験における母動物に対する~~  
19 ~~NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。胎児については、1.0 mg/kg 体重/日投与群の胎~~  
20 ~~児に体重の減少がみられたことから、胎児に対する NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と判断~~  
21 ~~した。催奇形性はみられなかった。~~桑形専門委員修文

22

【事務局より】

参照 2 の p33-34 においては、(3) 及び (4) の試験の成績はまとめて記載されていますが、本評価書案ではそれぞれ別の試験として記載しました。

【小林専門委員コメント】

(3)、(4) の記載は別々にし、NOAEL の判断をまとめてください。

【桑形専門委員コメント】

①試験成績を分けて記載することに異存はありません。

②専門調査会としての判断は、(3),(4)の 2 試験を合わせた記載でよいと考えます。

総合判断

母動物：NOAEL 1 mg/kg

胎児：NOAEL 1 mg/kg

(3) Fetal BW Cont vs. 1 mg/kg : ♂3.72 vs. 3.56 g, ♀3.56 vs. 3.45 (↓)

(4) Fetal BW Cont vs. 1 mg/kg : ♂3.66 vs. 3.60 g, ♀3.46 vs. 3.44

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

1  
2 (4) 発生毒性試験（ラット）②（GLP、1988～1989 年実施）

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

8 修文

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

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

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

17 平均着床数、生存胎児数及び黄体数に、投与による影響はみられなかった。小林専門委

18 員修文

19 胎児については、4 mg/kg 体重/日投与群において死亡率の増加がみられた。また、胎児  
20 体重については、2 mg/kg 体重/日以上投与群において、＝腹当たりの平均体重が有意に減  
21 少した。小林専門委員修文

22 外表及び内臓異常について、投与による影響はみられなかったが、4 mg/kg 体重/日投与  
23 群において内臓変異として異所性精巣がみられた。

24 骨格検査では、4 mg/kg 体重/日投与群において波状肋骨等の小異常がみられた。また、  
25 2 mg/kg 体重/日以上投与群において、化骨遅延がみられた。桑形専門委員修文

26 FDA は、本試験における母動物及び胎児に対する NOEL は 1.0 mg/kg 体重/日と判断し  
27 た。試験報告者は、本試験における NOEL は 1 mg/kg 体重/日と考えた。（参照 2、5、27）

28 [抄録 p33-34] [NADA 140-940 p9] [ラット催奇形性試験②]

29 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、2 mg/kg 体重/日投与群の母動物において体  
30 重増加抑制がみられたことから、本試験における母動物に対する NOAEL は 1 mg/kg 体  
31 重/日と判断した。胎児については、2 mg/kg 体重/日投与群において体重の減少及び化骨遅  
32 延がみられたことから、胎児に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性  
33 はみられなかった。

34

1 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は（3）（4）の試験の結果から総合的に判断し  
2 て、（3）の試験で 1 mg/kg 投与群において、母動物では体重増加抑制および雌胎児体重  
3 の低値がみられたが（4）の試験では再現性が認められないこと、低値の程度はごく僅か  
4 であり、他に発生毒性を示唆する変化が認められていないことから、母動物および胎児に  
5 対する NOAEL を 1 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

6 員修文

7  
8  
9 【小林専門委員コメント】

10 波状肋骨は修復可能が見込まれる変異として考え、異常とみなさない。

11 **（5）発生毒性試験（ウサギ）①（GLP、1988 年実施）**

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

17 林専門委員修文

18 1 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例に、流産（妊娠 19 日）及び下痢がみられた。

19 母動物の体重、摂餌量、~~平均~~黄体数、~~平均~~着床数及び~~平均~~生存胎児数に、投与による影  
20 響はみられなかった。 小林専門委員修文

21 胎児の体重について、投与による影響はみられなかった。

22 外表検査において、0.25 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例に内臓ヘルニア及び無尾がみ  
23 られた。1 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例に、象鼻、単眼症、無口及び頭蓋骨変形がみ  
24 られた。また、これらの胎児は内臓異常を伴っており、0.25 mg/kg 体重/日投与群の胎児は 右  
25 水尿管症、水腎症、 小林専門委員修文 左腎臓及び左尿管の無発生（中山専門委員修文：無  
26 形成、小林専門委員修文：形成不全）並びに異所性精巣 小林専門委員修文、1 mg/kg 体重  
27 /日投与群の胎児は左脳室及び舌の 無発生（中山専門委員修文：無形成、小林専門委員修文：  
28 形成不全）を呈していた。これらの異常は、投与による影響とは考えられなかった。

29 1.0 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、過剰肋骨及び恥骨の化骨遅延がみられた。

30 FDA は、本試験における母動物及び胎児に対する NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日と判断し  
31 た。本試験報告者は、母動物における流産並びに胎児における外表及び内臓異常は投与に  
32 よる影響とは考えなかった。本試験における NOEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えた。（参照  
33 2、5、28） [抄録 p34] [NADA 140-940 p10] [ウサギ催奇形性試験①]

34 ~~食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、母動物にみられた流産及び下痢は（6）発生~~  
35 ~~毒性試験における 1 mg/kg 体重/日以上投与群にみられていないことから、投与による影~~  
36 ~~響とは考えず、これら以外の影響はみられなかったことから、本試験における NOAEL を~~  
37 ~~1.0 mg/kg 体重/日と判断した。胎児については、外表及び内臓異常には用量相関性がみ~~  
38 ~~られなかったことから、投与による影響とは考えず、1.0 mg/kg 体重/日投与群において過剰~~  
39 ~~肋骨及び化骨遅延がみられたことから、胎児に対する NOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と判~~

1 ~~断した。催奇形性はみられなかった。~~ 桑形専門委員修文

2

【事務局より】

参照 2 の p34 においては、(5) 及び (6) の試験成績はまとめて記載されていますが、本評価書案ではそれぞれ別の試験として記載しました。

また、本専門調査会の判断として、母動物の流産及び胎児の外表及び内臓異常を投与による影響として捉えていませんが、この判断でよいかご検討お願いいたします。

【中山専門委員コメント】

この判断でよいと思います。

【小林専門委員コメント】

別の試験として記載することは、よいと思います。

母動物の流産及び胎児の外表及び内臓異常を投与による影響として捉えていないことは、症例数が少ないので、よろしいと思います。

【桑形専門委員コメント】

ラットと同様に本調査会としての判断は (5) と (6) の総合判断として (6) の試験の後に記載をすることはいかがでしょうか？

総合判断

母動物：NOAEL 2 mg/kg

胎児：NOAEL 1 mg/kg

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、(5)、(6) の試験を総合的に判断して、母動物においては 4 mg/kg 体重/日投与群に死亡例がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 2 mg/kg 体重/日と判断した。胎児については、(5) の試験の 1.0 mg/kg 投与群に過剰肋骨の発現頻度が高かったが、(6) の試験では同様の変化はみられず再現性はなかったこと、ウサギでは肋骨数にばらつきがあることから、胎児に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。

3

4 (6) 発生毒性試験（ウサギ）②（GLP、1989 年実施）

5 ウサギ（NZW 種、雌 20 羽/群）にセンデュラマイシンナトリウムを妊娠 7～18 日 にま  
6 に強制経口投与（センデュラマイシンとして 0、1、2 又は 4 mg/kg 体重/日）し、発生毒性  
7 試験が実施された。妊娠 28 日 後に帝王切開し、胎児数、黄体数、着床数等を測定した。胎  
8 児については、体重の測定の他、外表及び口腔内異常について検査した。また、胎児の半  
9 数は内臓異常の検査、残りの半数は骨格異常及び化骨形成の検査を実施した。小林専門委  
10 員修文

11 母動物については、4 mg/kg 体重/日投与群において、20 例中 2 例が死亡したほか、一  
12 般状態悪化のため 1 例をと殺した。

1 4 mg/kg 体重/日投与群の母動物の体重の減少が、投与期間中及び投与後期間にみられた。  
 2 ~~平均~~黄体数、~~平均~~着床数及び~~平均~~生存胎児数に投与による影響はみられなかった。小林

3 専門委員修文

4 胎児については、4 mg/kg 体重/日投与群の~~平均~~体重が有意に低かった。小林専門委員修  
 5 文

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

10 内臓検査においても、投与による影響はみられなかった。

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

13 FDA は、本試験における母動物及び胎児に対する NOEL は 1 mg/kg 体重/日と判断し  
 14 た。試験報告者は、本試験における NOEL は 1 mg/kg 体重/日と考えた。（参照 2、5、29）  
 15 [抄録 p34] [NADA 140-940 p10] [ウサギ催奇形性試験②]

16 ~~食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、4 mg/kg 体重/日投与群において死亡例がみ~~  
 17 ~~られたことから、本試験における母動物に対する NOAEL を 2 mg/kg 体重/日と判断した。~~  
 18 ~~胎児については、2.0 mg/kg 体重/日投与群において軽度の化骨遅延がみられたことから、~~  
 19 ~~胎児に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。~~ 桑形

20 専門委員修文

21  
 22 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、(5)、(6) の試験を総合的に判断して、母  
 23 動物においては 4 mg/kg 体重/日投与群に死亡例がみられたことから、母動物に対する  
 24 NOAEL を 2 mg/kg 体重/日と判断した。胎児については、(5) の試験の 1.0 mg/kg 投与  
 25 群に過剰肋骨の発現頻度が高かったが、(6) の試験では同様の変化はみられず再現性はな  
 26 かったこと、ウサギでは肋骨数にばらつきがあることから、胎児に対する NOAEL を 1  
 27 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

28

【小林専門委員コメント】

軽度な恥骨の化骨遅延を、投与による影響ととるか難しいですが、2mg/kg 体重/日以上の投与群に未化骨が明らかにみられることを、投与による影響とすれば、NOAEL は 1mg/kg 体重/日となります。

集約表

	対照群	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg
正常化骨	56	54	65	45
化骨不全	6	2	6	5
無（未化骨）	0	1	3	3

29

1 8. その他の毒性試験

2 (1) 循環器系毒性試験（イヌ）

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

6 静脈投与では、全ての用量で影響が認められた。投与 10 分以内の急性的な変化として、  
7 (1) 0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg 体重投与では、冠~~状~~動脈の平均血流量の軽度の増加とそれに  
8 付随する平均血管抵抗性の低下が認められ、(2) 0.6 mg/kg 体重投与では冠~~状~~動脈の血流量  
9 の劇的な増加及び冠~~状~~動脈の血管抵抗性の低下が認められた。長時間（投与後 1 時間まで）  
10 みられる影響としては、(1) 0.3 mg/kg 体重以上の投与において心拍数の増加、(2) 0.6 mg/kg  
11 体重投与では、冠~~状~~動脈の血流の軽度な増加及び冠~~状~~動脈の血管抵抗の低下、並びに(3) 0.6  
12 mg/kg 体重において、総末梢血管抵抗の軽度な増加が認められた。

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

16 本試験は、静脈内投与と経口投与間の安全マージンを決定するために実施し、経口投与  
17 では NOEL は 3.0 mg/kg 体重、静脈内投与では LOEL は 0.1 mg/kg 体重と判断された。  
18 両投与経路間には 30 倍の安全マージンがあることが明らかにされた。（参照 5）[NADA  
19 140-940 p10]

20

21 9. 一般薬理試験

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

23 高用量では、自発運動低下、探索行動の消失等の中樞神経系抑制作用、呼吸及び大腿動  
24 脈血流量の増加等の呼吸・循環器系への影響がみられた。（参照 2、30）[抄録 p36~37][一  
25 般薬理試験試験]

26

27

表 22 センデュラマイシンナトリウムの一般薬理試験結果

試験項目		動物	投与経路	用量 <sup>a</sup>	試験成績
中枢 神経 系	一般症状	マウス (5 匹/ 群)	経口	1、3、10	1：影響なし 3、10：探索行動消失——、自発運動低 下、触反射消失、受動性消失(各 用量で 1~4 例みられた。)
	自発運動	マウス (5~10 匹/群)	経口	1、3、10	1：影響なし 3、10：減少 (60 分後で 36.4%、70.1%)
	抗痙攣作 用（電撃 痙攣）	マウス (10 匹/ 群)	経口	3、10、30	3、10、30 mg/kg：作用なし
呼 吸・ 循環 器系	呼吸、 血圧、 心拍数、 心電図、	イヌ (麻醉 下) (4 匹)	十二指腸	1、3、10	1：影響なし 3：呼吸数及び大腿動脈血流量の増加(1 例) 10：呼吸数及び大腿動脈血流量の増加(2

	大腿動脈 血流量				例)
自律 神経 系	小腸輸送 能	マウス (9 匹/ 群)	経口	3、10、30	3、10、30：影響なし
平滑 筋	腸管自動 運動 (摘出回 腸、自動 運動)	ウサギ (5 羽)	液槽中に 添加	10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> ：影響なし 10 <sup>-6</sup> ：収縮力の抑制(47%) 10 <sup>-5</sup> 収縮力の抑制 (96.5%)
	静止時張 力、薬物 による収 縮作用 (摘出回 腸)	モルモ ット (7 匹)	液槽中に 添加	10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> g/mL	(アセチルコリン収縮に対して) 10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-5</sup> ：影響なし (ヒスタミン収縮に対して) 10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-5</sup> ：影響なし (塩化バリウム収縮に対して) 10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> ：影響なし 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> ：軽度抑制 (セロトニン収縮に対して) 10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> ：影響なし 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> ：抑制 (18.6%、52.9%)
尿量 及び 尿中 電解 質排 泄	尿量、 尿中電解 質	ラット (9~10 匹/群)	経口	3、10、30	3：影響なし 10、30：尿中 K <sup>+</sup> 増加、尿量増加傾向、尿 中 Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 増加増加傾向

1 a：単位を記載していない試験においては、単位は mg/kg 体重

2

3 10. 微生物学的影響に関する試験

4 (1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最~~小~~少~~少~~发育阻止濃度 (MIC) 石原専門委員修文

5 平成 25 及び 26 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学影響につい  
6 ての調査」において、ヒトの腸内細菌叢分離菌に対するセンデュラマイシン~~ナトリウム~~  
7 の MIC が調べられている。(表 23) (参照 31、32) [食安委 H25] [食安委 H25]

8

9 表 23 センデュラマイシン~~ナトリウム~~のヒト腸内細菌叢分離菌に対する MIC<sub>50</sub>

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

<i>Prevotella</i> spp.	20	128	16~128
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	8	4~16
<i>Propionibacterium</i> spp.	15	8	2~>8

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 *Fusobacterium* spp.、  
 3 *Eubacterium* spp. ~~spp.~~ 及び *Peptococcus* spp./*Peptostreptococcus* spp. の 4 µg/mL であった。本  
 4 調査の結果から MIC<sub>calc</sub> は 5.27 µg/mL (0.00527 mg/mL) と算出された。石原専門委員

5 修文

6

1 Ⅲ. 国際機関等における評価

2 1. EU における評価

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

6

7 2. FDA における評価

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

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

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

17

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

18

19 3. 豪州における評価

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

23

24

1 IV. 食品健康影響評価（P）

2

【事務局より】

EU における ADI (0.00125 mg/kg 体重/日) の設定根拠となった試験について、リスク管理機関に対して資料の提供が可能か、現在問い合わせています。

当該試験の報告書が提供された場合、センデュラマイシンの食品健康影響評価に影響することが考えられますので、食品健康影響評価については、上述の試験の提供の可否が判明してから、ご検討いただくことを考えています。

【事務局より】

リスク管理機関から、EU の ADI 設定根拠となった試験の資料は入手できない旨の回答とともに、EFSA の資料を入手できるかもしれないとの連絡があったことから、この EFSA の資料の入手可否が判明してから、食品健康影響評価をご検討いただくことを考えています。

3

4

1 表 24 海外における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験*	投与量* (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等		
			NRA	SCAN	FDA
マウス	92 日間 亜急性 毒性	10 (混餌投与)	— 10 : 心筋変性		
	21 か月 間慢性 毒性	10 (混餌投与)	— 10 : ハーダー腺腫 増加		
ラット	2 年間慢 性毒性 及び発 がん性			0.125 0.25 : 血清中蛋白 質及び Na 減少	
	5 週間亜 急性毒 性	0、0.14、0.28、0.56、 1.12、2.24 (混餌投与)	— 1.12、2.24 : 肝細胞 腫大、肝脂肪化		0.56 2.24 : 体重増加抑 制、小葉中心性肝 細胞腫大 1.12 : 肝脂肪化
	3 か月亜 急性毒 性	0、0.25、0.5、1.0 (混餌投与)			1.0 所見なし
	1 世代生 殖毒性	2.0 までの投与量 混餌投与	— 2.0 (母動物) : 摂餌 量の減少、体重増 加抑制 2.0 (児動物) : 体重 の減少		
	発生毒 性	0、0.25、0.5、1.0 (強制経口投与)	— 用量不明 : 化骨遅 延 <sup>a</sup>	0.5 0.5< : 母動物及び 胎児対する毒性 <sup>a</sup>	0.5 母動物 (1) : 摂餌 量及び体重増加抑 制 胎児 (1) : 低体重
	発生毒 性	0、1.0、2.0、4.0 (強制経口投与)			1.0 母動物 (4) : 高死 亡率 母動物 (2) : 体重 増加抑制 胎児 (4) : 死亡率 増加、低体重、異 所性精巢、骨格異 常、化骨遅延 胎児 (2) : 低体重、 化骨遅延

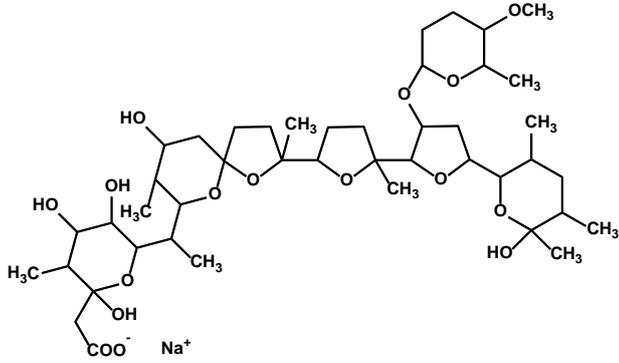
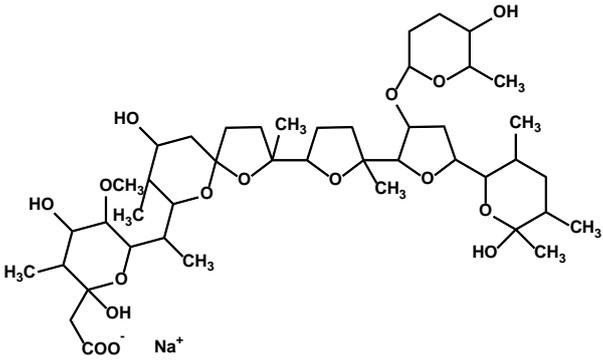
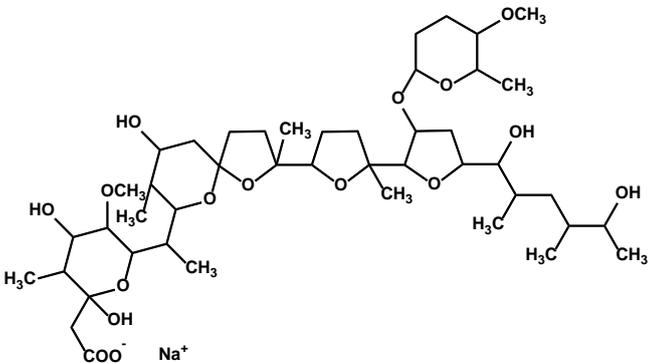
	3 世代生殖毒性	0、0.25、0.5、1.0 (混餌投与)	— 生殖能への影響なし <sup>a</sup>	0.5 1.0: 母動物の体重増加抑制 <sup>a</sup>	0.5 1.0: F <sub>1</sub> の低交配率、F <sub>0</sub> 、F <sub>1</sub> 、F <sub>2b</sub> の母親動物の哺乳期の体重減少 0.5: F <sub>0</sub> 、F <sub>1</sub> 、F <sub>2b</sub> の母親動物の哺乳期の体重減少 0.25: F <sub>1</sub> の低交配率、F <sub>0</sub> 、F <sub>1</sub> 、F <sub>2b</sub> の母親動物の哺乳期の体重減少
イヌ	1 か月亜急性毒性	0、1、2、4 (混餌投与)			1 4: 進行性運動失調、起立及び歩行困難、筋肉の変性及び壊死、神経障害、血清中漿CPK、AST 及びALT 上昇 2: 血清中 CPK、AST 及び ALT 上昇、筋肉の変性、壊死
	1 年慢性毒性	0、0.1、0.3、1.0 (混餌投与)	0.3 1: 眼異常所見、心拍数増加、心収縮力増強、末梢循環異常 <sup>a</sup>	0.3 1: 収縮期血圧上昇、網膜の桿状体及び錐状体の変性 <sup>a</sup>	0.3 1: 収縮期血圧上昇、水晶体の変性、網膜の桿状体及び錐状体の開裂、網膜剥離、網膜変性、ソルビトール脱水素酵素上昇
	単回投与急性毒性	0、3、1.0、3.0 (経口投与)			3.0 所見なし
ウサギ	発生毒性	0、0.25、0.5、1.0 (強制経口投与)		0.5 0.5<: 母動物及び胎児に対する毒性 <sup>a</sup>	0.5 胎児 (1): 過剰肋骨、化骨遅延
	発生毒性	0、1.0、2.0、4.0 (強制経口投与)			1.0 母動物 (4): 死亡、体重低下 胎児 (4): 低体重、過剰肋骨、化骨遅延

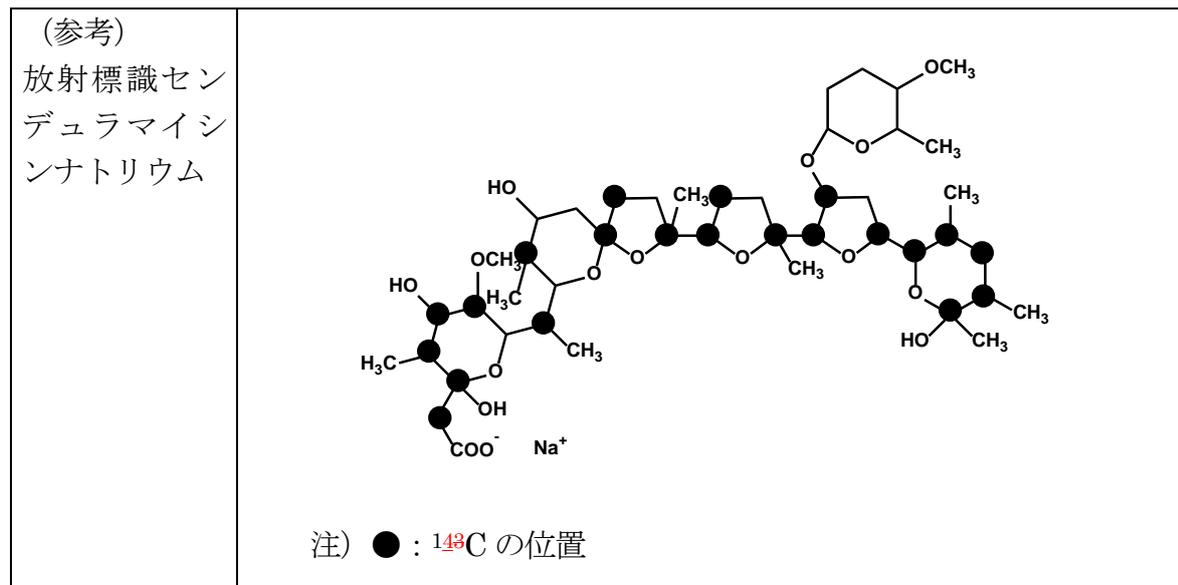
					延 胎児 (2) : 化骨遅 延
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)	0.003 NOAEL: 0.3 SF: 100	0.00125 NOAEL : 0.125		0.003 NOAEL: 0.3 SF: 100	
毒性学的 ADI の設定根拠	慢性毒性 (イヌ)	2 年間慢性毒性及 び発がん性 (ラット)		1 年間慢性毒性 (イヌ)	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)	—	—		0.0225	
微生物学的 ADI の設定根拠	—	—		MIC <sub>50</sub> の幾何学的 平均値:6.143 µg/g	
ADI (mg/kg 体重/日)	0.003	0.00125		0.003	

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

2

1 〈別紙 1：代謝物/分解物等略称〉

略称	化学名
代謝物 <u>M1A</u>	<p>A 環の O-脱メチル体</p> 
代謝物 M2	<p>G 環の O-脱メチル体</p> 
代謝物 <u>M3E</u>	<p>F 環の開環体</p> 



1  
2

1 〈別紙 2：検査値等略称〉

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

2

3

1 <参照>

- 2 1. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Edition, 2013 [Merck Index]
- 3 2. 厚生労働省提出資料：飼料添加物 センデュラマイシンナトリウムの試験成績等の抄録  
4 (非公表) [抄録]
- 5 3. 飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年 7 月 24 日農林省令第 35  
6 号） [農林省令]
- 7 4. 食品安全委員会：評価書「家畜等に使用するセンデュラマイシンナトリウムによる薬  
8 剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」2013 年 4 月 [食安委]
- 9 5. FDA: Freedom of Information Summary, NADA 140-940 (1994) p.13-19 [NADA 140-  
10 940]
- 11 6. FDA: Freedom of Information Summary, NADA 141-281 (2007), p.7-14 [NADA  
12 141-281]
- 13 7. EFSA: Cross-contamination of non-target feedingstuffs by semduramicin  
14 authorised for use as a feed additive, Scientific opinion of the Panel on  
15 Contaminants in the Food Chain. The EFSA J 2008; 593:1-27 [EFSA J 2008]
- 16 8. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals: Public  
17 release summary on evaluation of the new active semduramicin in the product,  
18 AVIAX broad spectrum coccidiocidal feed additive premix. NRA Ref 48882, 2001  
19 [NRA]
- 20 9. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平  
21 成 17 年 11 月 29 日 厚生労働省告示第 499 号） [厚労省告示]
- 22 10. Lynch MJ, Frame GM, Ericson JF, Illyes EF and Nowakowski MA: Semduramicin  
23 in the chicken. ACS Symposium Series, Xenobiotics and food producing animals  
24 1992; 503: 49-69 [ACS Symposium Series]
- 25 11. 厚生労働省提出資料：<sup>14</sup>C-センデュラマイシンナトリウムの鶏、イヌおよびラットにお  
26 ける代謝（非公表） [代謝試験]
- 27 12. 厚生労働省提出資料：<sup>14</sup>C-センデュラマイシンナトリウムのブロイラーにおける排泄  
28 試験（非公表） [排泄試験]
- 29 13. 厚生労働省提出資料：センデュラマイシンナトリウムのブロイラーにおける排泄に関  
30 する概要報告書（非公表） [排泄に関する概要]
- 31 14. European Commission, Scientific Committee on Animal Nutrition: Report of the  
32 Scientific Committee on Animal Nutrition on the use of Semduramicin sodium in  
33 feedingstuffs for Chickens for fattening. 2002 [EC 2002]
- 34 15. 厚生労働省提出資料：PC-3911 のブロイラーにおける分布試験（非公表） [分布試験]
- 35 16. 厚生労働省提出資料：PC-3911 のブロイラーにおける残留試験（I）（非公表） [残留  
36 試験①]
- 37 17. 厚生労働省提出資料：PC-3911 のブロイラーにおける残留試験（II）（非公表） [残留  
38 試験②]
- 39 18. 厚生労働省提出資料：Semduramicin の細菌を用いた復帰変異試験（非公表） [復帰  
40 突然変異試験]

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