



府食第746号  
平成29年11月7日

厚生労働大臣  
加藤 勝信 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年7月18日付け厚生労働省発食安0718第16号をもって貴省から当委員会に意見を求められたセンデュラマイシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

センデュラマイシンの一日摂取許容量を 0.003 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品・飼料添加物評価書

センデュラマイシン

2017年11月

食品安全委員会

## 目次

|                                      | 頁  |
|--------------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯.....                         | 3  |
| ○ 食品安全委員会委員名簿.....                   | 3  |
| ○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....      | 3  |
| ○ 要約.....                            | 5  |
| <br>                                 |    |
| 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.....                   | 6  |
| <br>                                 |    |
| 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（鶏）.....                   | 8  |
| (2) 代謝試験（鶏、ラット及びイヌ）.....             | 11 |
| 2. 残留試験.....                         | 12 |
| (1) 残留試験（鶏）①.....                    | 12 |
| (2) 残留試験（鶏）②.....                    | 14 |
| (3) 残留試験（鶏）③.....                    | 16 |
| 3. 遺伝毒性試験.....                       | 16 |
| 4. 急性毒性試験.....                       | 17 |
| 5. 亜急性毒性試験.....                      | 18 |
| (1) 92日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞.....      | 18 |
| (2) 5週間亜急性毒性試験（ラット）.....             | 19 |
| (3) 3か月間亜急性毒性試験（ラット）①＜参考資料＞.....     | 19 |
| (4) 3か月間亜急性毒性試験（ラット）②.....           | 19 |
| (5) 1か月間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞.....       | 20 |
| (6) 6か月間亜急性毒性試験（イヌ）.....             | 20 |
| 6. 慢性毒性及び発がん性試験.....                 | 21 |
| (1) 21か月間慢性毒性試験（マウス）＜参考資料＞.....      | 21 |
| (2) 2年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）①.....       | 21 |
| (3) 2年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）②＜参考資料＞..... | 22 |
| (4) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....               | 22 |
| 7. 生殖発生毒性試験.....                     | 23 |

|   |    |
|---|----|
| (1) 1 世代生殖毒性試験 (ラット) <参考資料> .....                   | 23 |
| (2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット) .....                          | 23 |
| (3) 発生毒性試験 (ラット) ① .....                            | 24 |
| (4) 発生毒性試験 (ラット) ② .....                            | 24 |
| (5) 発生毒性試験 (ウサギ) ① .....                            | 25 |
| (6) 発生毒性試験 (ウサギ) ② .....                            | 26 |
| 8. その他の毒性試験 .....                                   | 27 |
| (1) 循環器系毒性試験 (イヌ) .....                             | 27 |
| 9. 一般薬理試験 .....                                     | 27 |
| 10. 微生物学的影響に関する試験 .....                             | 28 |
| (1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) .....              | 28 |
| <br>  |    |
| III. 国際機関等における評価 .....                              | 30 |
| 1. SCAN における評価 .....                                | 30 |
| 2. FDA における評価 .....                                 | 30 |
| 3. NRA における評価 .....                                 | 30 |
| <br>  |    |
| IV. 食品健康影響評価 .....                                  | 31 |
| 1. 毒性学的 ADI について .....                              | 31 |
| 2. 微生物学的 ADI について .....                             | 31 |
| 3. ADI の設定について .....                                | 32 |
| <br>  |    |
| ・表 24 SCAN、FDA、NRA 及び食品安全委員会における各種試験の無毒性量等の比較 ..... | 33 |
| ・別紙 1 : 代謝物等略称 .....                                | 36 |
| ・別紙 2 : 検査値等略称 .....                                | 38 |
| ・参照 .....   | 39 |

### 〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示  
2012年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0718第16号）、関係資料の接受  
2012年 7月 23日 第440回食品安全委員会（要請事項説明）  
2016年 8月 5日 第114回肥料・飼料等専門調査会  
2017年 5月 17日 第122回肥料・飼料等専門調査会  
2017年 9月 19日 第666回食品安全委員会（報告）  
2017年 9月 20日 から2017年10月19日まで 国民からの意見・情報の募集  
2017年 11月 1日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2017年 11月 7日 第672回食品安全委員会（報告）  
同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

| (2015年6月30日まで) | (2017年1月6日まで) | (2017年1月7日から) |
|----------------|---------------|---------------|
| 熊谷 進 (委員長*)    | 佐藤 洋 (委員長)    | 佐藤 洋 (委員長)    |
| 佐藤 洋 (委員長代理*)  | 山添 康 (委員長代理)  | 山添 康 (委員長代理)  |
| 山添 康 (委員長代理*)  | 熊谷 進          | 吉田 緑          |
| 三森 国敏 (委員長代理*) | 吉田 緑          | 山本 茂貴         |
| 石井 克枝          | 石井 克枝         | 石井 克枝         |
| 上安平 浏子         | 堀口 逸子         | 堀口 逸子         |
| 村田 容常          | 村田 容常         | 村田 容常         |

\* : 2012年7月2日から

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

| (2016年9月30日まで) | (2017年9月30日まで) | (2017年10月1日から) |
|----------------|----------------|----------------|
| 今井 俊夫 (座長)     | 今井 俊夫 (座長)     | 今井 俊夫 (座長*)    |
| 山中 典子 (座長代理)   | 山中 典子 (座長代理)   | 山中 典子 (座長代理*)  |
| 荒川 宜親 菅井 基行    | 荒川 宜親 菅井 基行    | 新井 鍾蔵 下位 香代子   |
| 石原 加奈子 高橋 和彦   | 今田 千秋 高橋 和彦    | 荒川 宜親 菅井 基行    |
| 今田 千秋 戸塚 恭一    | 植田 富貴子 戸塚 恭一   | 今田 千秋 高橋 和彦    |
| 植田 富貴子 中山 裕之   | 川本 恵子 中山 裕之    | 植田 富貴子 中山 裕之   |
| 桑形 麻樹子 宮島 敦子   | 桑形 麻樹子 宮島 敦子   | 川本 恵子 宮島 敦子    |
| 小林 健一 宮本 亨     | 小林 健一 宮本 亨     | 桑形 麻樹子 山田 雅巳   |
| 佐々木 一昭 山田 雅巳   | 佐々木 一昭 山田 雅巳   | 小林 健一 吉田 敏則    |
| 下位 香代子 吉田 敏則   | 下位 香代子 吉田 敏則   | 佐々木 一昭         |

\* : 2017年10月25日から

### 〈第114回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明(公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

〈第 122 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉  
唐木 英明(公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

## 要 約

抗生物質及び寄生虫駆除剤である「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 (飼料添加物の指定時の試験成績、FDA の評価書等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (ラット、イヌ及び鶏)、残留 (鶏)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ)、循環器系毒性 (イヌ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

遺伝毒性試験の結果から、センデュラマイシンは遺伝毒性を示さないと考えられたため、センデュラマイシンの一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能と判断された。

遺伝毒性以外の各種毒性試験の結果から、センデュラマイシンの投与による影響は、主に体重増加抑制、網膜病変及び血液生化学的検査値の異常であった。発がん性はみられなかった。

生殖発生毒性試験で胎児に認められた主な影響は、体重低下及び骨化遅延であった。催奇形性はみられなかった。

毒性学的 ADI は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の NOAEL 0.3 mg/kg 体重/日に安全係数として 100 を適用し、0.003 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的 ADI は、0.024 mg/kg 体重/日と算出した。

毒性学的 ADI が微生物学的 ADI より小さいことから、センデュラマイシンの ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

### 1. 用途

抗生物質、寄生虫駆除剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：センデュラマイシンナトリウム

英名：Semduramicin sodium

### 3. 化学名

IUPAC

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

CAS No. 119068-77-8

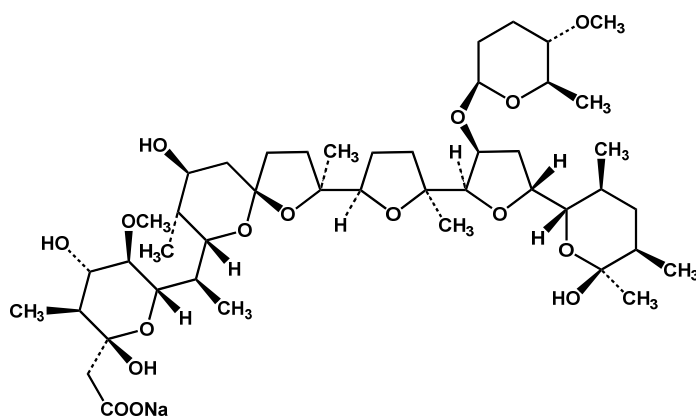
### 4. 分子式

$C_{45}H_{75}NaO_{16}$  (参照 1)

### 5. 分子量

895.07 (参照 1)

### 6. 構造式



(参照 1、2)

### 7. 使用目的及び使用状況

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 *Actinomadura roseorufa* ATCC39697 の産生物質から発見されたポリエーテル系イオ



ノフォア抗生物質を基に、1987年に開発された。(参照 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り、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的として鶏<sup>1</sup>の飼料に添加(25 mg(力価)/kg 飼料)される。(参照 3、4) 動物用医薬品又はヒト用医薬品としては承認されていない。

海外では、米国及び EU 諸国を始めとして、広く、鶏のコクシジウム症予防のために、飼料添加物又は動物用医薬品として使用されている。(参照 5、6、7、8)

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<sup>2</sup>。(参照 9)

---

<sup>1</sup> 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品及び飼料添加物の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

<sup>2</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)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、飼料添加物指定時の審査用資料、FDA、EC の動物栄養に関する科学委員会 (SCAN) 並びに豪州農業及び獣医学化学物質委員会 (NRA) の評価書等を基に、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。

代謝物等略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験 (鶏)

##### ① 吸収、分布及び排泄

鶏 (肉用種、37 日齢、雌雄各 3 羽/時点) 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 (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 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、総放射活性濃度を測定した。

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、排泄物中の代謝物の割合を表 5 に示した。

血漿中濃度は、最終投与 6 時間後では  $0.025 \mu\text{g eq/mL}$  であり、24 時間後では全例において定量限界 ( $0.009 \mu\text{g eq/mL}$ ) 未満であった。

胆汁中濃度は、最終投与 6 時間後の濃度範囲は  $9\sim 50 \mu\text{g eq/mL}$  (平均  $22.60 \mu\text{g eq/mL}$ ) であり、最終投与 120 時間後には  $0.08 \mu\text{g eq/mL}$  となった。

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雌雄の平均で  $19.4\sim 26.6 \mu\text{g eq/g}$  であり、ほぼ 1 日に摂取する放射活性量に相当し、性差は認められなかった。投与開始 4~7 日目における 1 日当たりの投与量に対する排泄率は平均 81.8% であった。

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 が雌雄ともに最も多く、それぞれ 11.5 及び 10.7% 認められた。(参照 2、10、11、12、13)

表 1 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識センデュラマイシンナトリウム 7 日間混餌投与後の血漿及び胆汁中濃度 ( $\mu\text{g eq/mL}$ )

| 試料 | 最終投与後時間 (h)        |       |        |        |        |
|----|--------------------|-------|--------|--------|--------|
|    | 6                  | 12    | 24     | 48     | 120    |
| 血漿 | 0.025 <sup>a</sup> | 0.010 | <0.009 | <0.009 | <0.009 |
| 胆汁 | 22.60              | 6.00  | 5.27   | 0.75   | 0.08   |

n=6 定量限界：血漿  $0.009 \mu\text{g eq/mL}$  胆汁は不明

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

表2 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7日間混餌投与後の組織中濃度(μg eq/g)

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

n=6 平均 ± 標準偏差 定量限界不明

表3 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7日間混餌投与後の肝臓における総放射活性濃度に対する未変化体濃度の割合

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

n=6

表4 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7日間混餌投与時の排泄物中濃度(μg 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 (μg eq/g) | 雄      | 29.8        | 22.2 | 29.8 | 18.7 | 25.1 |
|                   | 雌      | 19.1        | 16.6 | 23.3 | 27.0 | 21.5 |
|                   | 平均     | 24.5        | 19.4 | 26.6 | 22.9 | 23.4 |
| 排泄率(%)            | 平均(雌雄) | 86.0        | 67.3 | 93.4 | 80.3 | 81.8 |

n=6

a: 1日当たりの<sup>14</sup>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

表5 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7日間混餌投与時の排泄物中の代謝物の割合(%)

| 未変化体又は代謝物 | 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 µg/g であり、24 時間後には 0.017 µg/g 未満となり、36 及び 48 時間後には 0.010 µg eq/g 未満となった。（参照 2、10、14）

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

| 濃度 | 最終投与後時間 (h)   |               |               |        |
|----|---------------|---------------|---------------|--------|
|    | 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 検出限界：0.010 µg eq/g

## ② 吸収及び分布

鶏（肉用種、初生雛、雌 135 羽）にセンデュラマイシンナトリウムを 4 週間混餌投与（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 µg(力価)/mL 又は µg(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。投与開始 1 週後及び 2 週後では、それぞれ 8 羽及び 4 羽で 1 試料とし、合計 3 試料作製した。最終投与 0～2 日後では、3 羽で 1 試料とし、合計 3 試料作製した。投与開始 2 週後の脾臓及び胆汁については、12 羽で 1 試料とした。

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

血漿、胆汁及び組織中濃度を表 7 に示した。

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。

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

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 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。

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例が検出限界未満となった。

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

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

表 7 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウム 4 週間混餌投与時及び投与後の血漿及び組織中濃度 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )<sup>a</sup>

| 試料 | 投与開始後          |       |                    |                    | 最終投与後 |                      |                      |                      |                      |                      |
|----|----------------|-------|--------------------|--------------------|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|    | 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<br>ND<br>0.053 | 0.027<br>ND (2)      | ND (3)               | ND (3)               |
| 皮膚 | — <sup>b</sup> | —     | 0.203              | 0.235              | —     | 0.098                | 0.081                | 0.090                | 0.072<br>0.039<br>ND | 0.039<br>0.038<br>ND |
| 筋肉 | 0.117          | 0.097 | 0.035              | 0.063              | 0.046 | 0.028<br>ND<br>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)<br>0.043      | ND (3)               | ND (3)               |
| 小腸 | —              | —     | 0.234              | 0.201              | —     | 0.160                | 0.049                | ND (2)<br>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<br>0.039<br>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<br>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>      |

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

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

b : 試料を採取しなかった。

c : n=1。採取量が少ないため、12 羽分を 1 試料として分析した。

## (2) 代謝試験 (鶏、ラット及びイヌ)

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 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た。

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

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 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 (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、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。

肝臓における代謝物の割合を表 8 に示した。

鶏の肝臓では未変化体が総残留放射活性の約 43%、他の代謝物はそれぞれ 10% (0.1 ppm) 以下であった。

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、肝臓における代謝活性に性差が認められた。

イヌでは、肝臓の代謝活性に性差は認められず、主に未変化体及び代謝物 M1 が検出された。雌雄ともに、代謝物 M1 が最も多く検出された。(参照 2、11)

表 8 鶏、ラット及びイヌにおける  $^{14}\text{C}$  標識センデュラマイシンナトリウム経口投与後の肝臓における代謝物の割合 (%)

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

a : 7 日間混餌投与 (25 ppm)

b : 5 日間経口投与 (1 mg/kg 体重/日)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (鶏) ①

鶏 (肉用種、初生雛、雌 261 羽(25 ppm 投与群 84 羽、50 ppm 投与群 165 羽、対照群 12 羽)) にセンデュラマイシンナトリウムを混餌投与 (センデュラマイシンとして 25 又は 50 ppm) し、残留試験が実施された。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。組織中濃度をバイオオートグラフィー (検出限界 0.025  $\mu\text{g}$ (力価)/g 又は  $\mu\text{g}$ (力価)/mL) により測定した。

結果を表 9~11 に示した。

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

血清に残留がみられた。最終投与 2 日後には全試料で検出限界未満となった。

50 ppm 投与群のうち 4 週間投与した群では、最終投与 3 時間後には全試料に残留を認めたと、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た。

50 ppm 投与群のうち 8 週間投与した群では、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みられたが、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)

表 9 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウム 8 週間混餌投与 (25 ppm) 時及び投与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   | 0.057   | ND (3) | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
|    | 0.055   | ND      |        |                |                |
|    | ND      | 0.064   |        |                |                |
| 皮膚 | 0.098   | 0.164   | ND (3) | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
| 筋肉 | ND (3)  | ND (3)  | ND (3) | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup> |
| 脂肪 | 0.198   | 0.129   | ND (3) | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
| 肝臓 | 0.480   | 0.349   | 0.041  | ND (3)         | ND (3)         |
|    |         |         | 0.026  |                |                |
|    |         |         | ND     |                |                |
| 腎臓 | 0.074   | 0.084   | ND (3) | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
| 小腸 | 0.055   | 0.056   | ND (3) | ND (3)         | — <sup>b</sup> |

n=3 ND: 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

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、括弧内の数値は試料数。

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。

表 10 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウム 4 週間混餌投与 (50 ppm) 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 | 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> | — <sup>b</sup> |
| 皮膚 | 0.276   | 0.047           | 0.041<br>ND<br>0.041 | ND (3)         | ND (3)         |
| 筋肉 | 0.048   | ND (3)          | ND (3)               | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup> |
| 脂肪 | 0.454   | 0.029<br>ND (2) | ND (3)               | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
| 肝臓 | 0.537   | 0.040           | ND (3)               | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
| 腎臓 | 0.185   | ND (3)          | ND (3)               | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup> |
| 小腸 | 0.117   | ND (3)          | ND (3)               | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup> |

n=3 ND : 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

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、括弧内の数値は試料数。

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。

表 11 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウム 8 週間混餌投与 (50 ppm) 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 | 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) | — <sup>b</sup> |
| 筋肉 | 0.063                | ND (3)          | ND (3) | — <sup>b</sup> |
| 脂肪 | 0.339                | 0.027<br>ND (2) | ND (3) | ND (3)         |
| 肝臓 | 0.520                | 0.043           | ND (3) | ND (3)         |
| 腎臓 | 0.205                | ND (3)          | ND (3) | — <sup>b</sup> |
| 小腸 | 0.219<br>0.216<br>ND | 0.030<br>ND (2) | ND (3) | ND (3)         |

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

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、括弧内の数値は試料数。

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。

## (2) 残留試験 (鶏) ②

鶏 (肉用種、初生雛、雌 280 羽 (25 ppm 投与群 80 羽、50 ppm 投与群 190 羽、対照群 10 羽)) にセンデュラマイシンナトリウムを混餌投与 (センデュラマイシンとして 25 又は 50 ppm) し、残留試験が実施された。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。



結果を表 12 及び 13 に示した。

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

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

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

| 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<br>0.087<br>ND | 0.044<br>ND (2) | ND (3)          | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
| 皮膚 | 0.112                | 0.066           | ND (3)          | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
| 筋肉 | 0.034<br>ND (2)      | ND (3)          | ND (3)          | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup> |
| 脂肪 | 0.197                | 0.057           | ND (3)          | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
| 肝臓 | 0.437                | 0.163           | 0.030<br>ND (2) | ND (3)         | ND (3)         |
| 腎臓 | 0.115                | 0.068           | ND (3)          | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
| 小腸 | 0.129                | 0.112           | ND (3)          | ND (3)         | — <sup>b</sup> |

n=3 ND : 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

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、括弧内の数値は試料数。

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。

表 13 鶏におけるセンデュラマイシンナトリウム 4 週間混餌投与 (50 ppm) 時及び投与後の血漿及び組織中残留濃度 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$  又は  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{mL}$ )<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> | — <sup>b</sup> |
| 皮膚 | 0.098                | 0.072<br>0.039<br>ND | 0.039<br>0.038<br>ND | ND (3)         | ND (3)         |
| 筋肉 | 0.028<br>ND<br>0.027 | ND (3)               | ND (3)               | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup> |
| 脂肪 | 0.236                | ND (3)               | ND (3)               | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup> |
| 肝臓 | 0.567                | 0.039                | ND (3)               | ND (3)         | — <sup>b</sup> |
| 腎臓 | 0.190                | ND (3)               | ND (3)               | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup> |
| 小腸 | 0.160                | ND (3)               | ND (3)               | — <sup>b</sup> | — <sup>b</sup> |

n=3 ND : 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

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、括弧内の数値は試料数。

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。

### (3) 残留試験 (鶏) ③

鶏 (肉用種、初生雛、投与群 : 雌雄各 40 羽、対照群 : 雌雄各 40 羽) にセンデュラマ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 ppm) し、残留試験が実施された。

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 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 羽から肝臓を採取した。

結果を表 14 に示した。

最終投与 18 時間後には、肝臓中濃度は雌雄とも約 40 ng/g であった。(参照 6)

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

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

n=3 定量限界 35 ng/g

### 3. 遺伝毒性試験

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。

表 15 センデュラマイシンナトリウムの遺伝毒性試験結果

| 試験              | 対象           | 用量  | 結果   | 参照 |      |
|-----------------|--------------|---|--|----|------|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験     | <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537<br><i>Escherichia coli</i> WP2uvrA | 39~5,000 µg/plate (±S9)<br>センデュラマイシンとして  | 陰性 | 2、18 |
|                 |              | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537  | 0.02~10 mg/plate <sup>a</sup> (-S9)<br>0.002~1.0 mg/plate (+S9)                                | 陰性 | 5    |
|                 | 遺伝子突然変異試験    | L5178Y マウスリンパ腫細胞( <i>Tk<sup>+</sup></i> )   | 16~121 µg/mL <sup>b</sup> (±S9)  | 陰性 | 5    |
|                 | 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<br>7.0~9.0 µg/mL <sup>d</sup> (+S9) 1 時間処理、23 時間回復時間 | 陰性 | 2、19 |
|                 | 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    |
| <i>in vivo</i>  | 染色体異常試験      | CD-1 系マウス骨髄細胞<br>雌雄各 5 匹  | 6 mg/kg 体重<br>単回経口投与<br>6、24、48 時間後に観察   | 陰性 | 2、19 |

a : 0.5 mg/plate 以上でセンデュラマイシンは不溶であった。

b : 68 µg/mL を超える用量で細胞毒性がみられた。

c : 20.0µg/mL 以上で細胞毒性がみられた。

d : 10.0µg/mL 以上で細胞毒性がみられた。

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、解析しなかった。

*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と考えられた。

#### 4. 急性毒性試験

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 に示した。

表 16 センデュラマイシンナトリウムの急性毒性試験結果

| 動物種 | 系統  | 投与経路 | LD <sub>50</sub><br>(mg/kg 体重)<br>又は<br>LC <sub>50</sub><br>(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、間代性痙攣及び後肢麻痺 (これらの症状は投与 3~4 日後に回復)<br>死亡は投与後 24 時間以内に頻発<br>死亡例：肺及び肝臓のうっ血   | 2、20 |
|     |     | 経口   | 25~50  |        |   | 8    |
|     | ICR | 経皮   | >5,000   | >5,000 | 所見なし  | 2、20 |
| ラット | SD  | 経口   | 66   | 46     | 自発運動減少(投与 20 分後から)、呼吸粗大、眼瞼下垂、腹臥、耳介蒼白、体温低下、四肢端及び鼻の浮腫 (これらの症状はほとんどの例において投与 3 日後に回復)<br>死亡は雌では投与後 24 時間以内、雄では 3~6 日に頻発<br>死亡例：肺及び肝臓のうっ血、心臓の肥大、胸水の貯留、腹腔内及び皮下脂肪の減少、四肢端の浮腫並びに胃粘膜の出血斑<br>生存例：剖検時まで徴候がみられた例では腹腔内及び皮下脂肪の減少、心臓の肥大並びに胸水の貯留 | 2、20 |
|     |     |      | 50~100   | 5~20   |   | 8    |
|     | SD  | 経皮   | >5,000   | >5,000 | 所見なし  | 2、20 |
|     |     | 吸入   | 82   | 53     |   | 8    |

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 92 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>3</sup>>

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、亜急性毒性試験を実施したところ、心筋変性がみられた。(参照 8)

<sup>3</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

## (2) 5週間亜急性毒性試験（ラット）

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

毒性所見を表 17 に示した。

FDA は、本試験における NOEL を 0.56 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 5）

食品安全委員会は、2.24 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び小葉中心性肝細胞腫大がみられたことから、本試験における NOAEL はセンデュラマイシンとして 1.12 mg/kg 体重/日と判断した。

表 17 ラットを用いた 5 週間亜急性毒性試験における毒性所見

| 投与量<br>(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)<br>(雌雄) 小葉中心性肝細胞腫大 |
| 1.12 以下             | 所見なし  |

## (3) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）①<参考資料<sup>4</sup>>

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

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

FDA は、本試験における NOEL は 1.0 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 5）

## (4) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）②

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

毒性所見を表 18 に示した。

試験期間を通し、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

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

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

食品安全委員会は、2.25mg/kg 体重/日投与群の雌において、体重増加抑制等がみら

<sup>4</sup> [Ⅱ. 7. (2)]の 3 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ばく露されていることから、参考資料とした。

れたことから、本試験における NOAEL はセンデュラマイシンとして 0.75 mg/kg 体重/日と判断した。

表 18 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

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

#### (5) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料<sup>5</sup>>

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、亜急性毒性試験が実施された。

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 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。

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

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神経傷害がみられた。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れた。

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)

#### (6) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

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) し、亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 19 に示した。

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。(参照 2、22)

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

<sup>5</sup> 試験動物数が少ないことから、参考資料とした。

表 19 イヌを用いた6か月間亜急性毒性試験における毒性所見

| 投与量<br>(mg/kg 体重/日) | 毒性所見   |
|---------------------|--|
| 1.0                 | (雌雄) 軟便の頻度の増加<br>(雄 2 例、雌 1 例) 網膜タペタムに小型の輪状斑点<br>(雄) 血清 TG の低下 |
| 0.5 以下              | 所見なし   |

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 21 か月間慢性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>6</sup>>

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 (10 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性試験を実施したところ、ハーダー腺腫が増加した。ヒトにはハーダー腺が無いいため、この作用のヒトでの意義は不明である。(参照 8)

### (2) 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) ①

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

試験期間中の 2.5、5 及び 20 ppm 投与群のセンデュラマイシン摂取量<sup>7</sup>は、雄で 0.12、0.25 及び 1.0 mg/kg 体重/日、雌で 0.17、0.32 及び 1.3 mg/kg 体重/日であった。

毒性所見を表 20 に示した。

一般症状、血液学的検査及び尿検査には、投与による影響はみられなかった。

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

剖検及び病理組織学的検査において、投与群及び対照群に腫瘍や加齢に伴う変化がみられたが、これらの発生頻度に用量依存性はみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。(参照 2、23)

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

<sup>6</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

<sup>7</sup> 参照 23 の各測定時点のセンデュラマイシン摂取量の平均値に基づき、測定 1 日目の「0」を除いた計算値

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 (ppm) | 毒性所見                             |
|-----------|----------------------------------|
| 20        | (雌) 死亡率の増加<br>(雌雄) 体重増加抑制、摂餌量の減少 |
| 5 以下      | 所見なし                             |

(3) 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット) ②<参考資料<sup>8</sup>>

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

SCAN は、本試験における NOAEL は 0.25 mg/kg 体重/日の次の低用量である 0.125 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 14)

(4) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

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

毒性所見を表 21 に示した。

投与期間中いずれの群にも死亡例はみられなかった。

1.0 mg/kg 体重/日投与群では、表 21 に示した毒性所見以外、体重増加、飼料摂取量、理学的検査及び心電図所見について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。

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

FDA は、本試験における NOEL は 0.3 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 2、5、24)

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

<sup>8</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。



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<br>(mg/kg 体重/日) | 毒性所見  |
|---------------------|---|
| 1.0                 | (雄 2 例、雌 3 例) <sup>a</sup> 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)<br>(雄 1 例、雌 4 例) <sup>b</sup> 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並びに網膜剥離<br>(雌雄各 1 例) <sup>c</sup> 桿状体細胞及び錐状体細胞のミトコンドリアの膨化、変性及び外節層板体の崩壊<br>(8 例) 収縮期血圧の上昇(投与 358 日目) |
| 0.3 以下              | 所見なし  |

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

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 1 世代生殖毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>9</sup>>

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

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

### (2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)

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 世代生殖毒性試験が実施された。

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 週間から妊娠及び哺乳期間まで投与した。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。

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 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、交配させて、F<sub>3</sub> 児動物を得た。

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 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> 児動物は出生後に外表及び内臓異常を検査した。

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

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、

<sup>9</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

哺乳期間中の体重減少（9～16%）がみられた。

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。

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、被験物質の投与による影響はみられなかった。

F<sub>2b</sub> 児動物の行動に対しても、被験物質の投与による影響はみられなかった。

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/日と判断した。（参照 2、5、25）

食品安全委員会は、1.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、哺乳期間中に体重減少がみられたことから、本試験における母動物に対する NOAEL をセンデュラマイシンとして 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。児動物については、被験物質の投与による悪影響はみられなかったことから、児動物に対する NOAEL は 1.0 mg/kg 体重/日と判断した。また、生殖能についても被験物質の投与による影響がみられなかったことから、生殖能に対する NOAEL は 1.0 mg/kg 体重/日と判断した。

### （3）発生毒性試験（ラット）①

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 日に強制経口投与（センデュラマイシンとして 0、0.25、0.50 又は 1.0 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に帝王切開し、胎児数、黄体数、着床数等を測定した。胎児については、体重の測定のほか、口腔内を含む外表異常の検査を実施した。また、胎児の半数は内臓異常の検査、残りの半数は骨格異常及び化骨形成の検査を実施した。

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られたが（2.7～3.5%）、被験物質の投与による影響とは考えられなかった。投与中及び投与後には有意な体重増加量の減少がみられた（5～11%）。

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

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

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/日と判断した。（参照 2、5、26）

### （4）発生毒性試験（ラット）②

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

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、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に帝王切開し、胎児数、黄体数、着床数等を測定した。胎児については、体重の測定のほか、外表及び口腔内異常の検査を実施した。ま

た、胎児の半数は内臓異常の検査、残りの半数は骨格異常及び化骨形成の検査を実施した。

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 日で中止した。

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、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。

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増加重量の約 10%）がみられた。

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。

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、2 mg/kg 体重/日以上投与群において体重が有意に減少した。

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/日投与群において内臓変異として異所性精巣がみられた。

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

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/日と判断した。（参照 2、5、27）

食品安全委員会は、[II. 7. (3)及び(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及び雌胎児体重の低値がみられたが、その程度はごく僅かであり、(4)の試験では再現性が認められず、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、母動物及び胎児に対する 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。

#### (5) 発生毒性試験（ウサギ）①

ウサギ（NZW 種、雌 20 匹/群）にセンデュラマイシンナトリウムを妊娠 7～18 日に強制経口投与（センデュラマイシンとして 0、0.25、0.50 又は 1 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠 28 日に帝王切開し、胎児数、黄体数、着床数等を測定した。胎児については、体重の測定のほか、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、残りの半数は骨格異常及び化骨形成の検査を実施した。

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。

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

胎児の体重について、投与による影響はみられなかった。

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

群の胎児は水尿管症、水腎症、腎臓及び尿管の無形成並びに異所性精巣、1 mg/kg 体重/日投与群の胎児は脳室及び舌の無形成を呈していた。これらの異常は、投与による影響とは考えられなかった。

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

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/日と判断した。(参照 2、5、28)

#### (6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

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

ウサギ (NZW 種、雌 20 匹/群) にセンデュラマイシンナトリウムを妊娠 7~18 日に強制経口投与 (センデュラマイシンとして 0、1、2 又は 4 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 28 日に帝王切開し、胎児数、黄体数、着床数等を測定した。胎児については、体重の測定のほか、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、残りの半数は骨格異常及び化骨形成の検査を実施した。

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、一般状態悪化のため 1 例を妊娠 20 日に剖検した。

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期間後にみられた。

黄体数、着床数及び生存胎児数に投与による影響はみられなかった。

胎児については、4 mg/kg 体重/日投与群の体重が有意に低かった。

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 mg/kg 体重/日投与群においては、内臓ヘルニア及び肢の変形がみられた。対照群においても、内臓ヘルニア及び肢の変形がみられた。これらの異常は、投与による影響とは考えられなかった。

内臓検査においても、投与による影響はみられなかった。

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。また、2 mg/kg 体重/日以上投与群においては、軽度な恥骨の骨化遅延がみられた。

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/日と判断した。(参照 2、5、29)

食品安全委員会は、[II. 7. (5)及び(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、4 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低下がみられ、2 mg/kg 体重/日以上投与群で軽度ではあるが恥骨の骨化遅延が観察されるとともに、0.25 及び 1 mg/kg 体重/日投与群で外表及び内臓異常が、1 mg/kg 体重/日投与群で骨格異常が観察されたが、いずれの変化も 2 試験間で再現性がなく用量相関性もないことから、投与による影響とは判断しなかった。以上のことから、胎児に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。

## 8. その他の毒性試験

### (1) 循環器系毒性試験 (イヌ)

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を単回静脈内投与 (センデュラマイシンとして 0.1、0.3 又は 0.6 mg/kg 体重) 又は単回経口投与 (センデュラマイシンとして 0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg 体重) し、循環器系への影響試験が実施された。

静脈内投与では、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、0.1 mg/kg 及び 0.3 mg/kg 体重投与において、冠動脈の平均血流量の軽度の増加とそれに付随する平均血管抵抗性の低下が、0.6 mg/kg 体重投与において冠動脈の血流量の劇的な増加及び冠動脈の血管抵抗性の低下がみられた。長時間 (投与後 1 時間まで) みられる影響としては、0.3 mg/kg 体重以上の投与において心拍数の増加が、0.6 mg/kg 体重投与において冠動脈の血流の軽度な増加及び冠動脈の血管抵抗の低下が、0.6 mg/kg 体重投与において総末梢血管抵抗の軽度な増加が認められた。

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 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する最大耐用量は 4.0 mg/kg 体重であった。

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され、静脈内投与では LOEL は 0.1 mg/kg 体重、経口投与では NOEL は 3.0 mg/kg 体重と判断された。両投与経路間には 30 倍の安全マージンがあることが明らかにされた。(参照 5)

## 9. 一般薬理試験

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。

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並びに呼吸及び大腿動脈血流量の増加等の呼吸・循環器系への影響がみられた。(参照 2、30)

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<br>(5匹/群)       | 経口              | 1、3、10  | 1：影響なし<br>3、10：探索行動消失、自発運動低下、<br>触反射消失及び受動性消失(各用量で1~4例みられた。)  |
|             | 自発運動                                   | マウス<br>(5~10匹/群)    | 経口              | 1、3、10  | 1：影響なし<br>3、10：減少<br>(60分後で36.4%、70.1%)   |
|             | 抗痙攣作用(電撃痙攣)                            | マウス<br>(10匹/群)      | 経口              | 3、10、30   | 3、10、30：作用なし  |
| 呼吸・循環器系     | 呼吸、<br>血圧、<br>心拍数、<br>心電図及び<br>大腿動脈血流量 | イヌ<br>(麻酔下)<br>(4匹) | 十二指腸            | 1、3、10  | 1：影響なし<br>3：呼吸数及び大腿動脈血流量の増加(1例)<br>10：呼吸数及び大腿動脈血流量の増加(2例)   |
| 自律神経系       | 小腸輸送能                                  | マウス<br>(9匹/群)       | 経口              | 3、10、30   | 3、10、30：影響なし  |
| 平滑筋         | 腸管自動運動<br>(摘出回腸、自動運動)                  | ウサギ<br>(5匹)         | 液槽中に<br>添加      | 10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、<br>10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、<br>10 <sup>-5</sup> g/mL | 10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> ：影響なし<br>10 <sup>-6</sup> ：収縮力の抑制(47%)<br>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<br>(摘出回腸)              | モルモット<br>(7匹)       | 液槽中に<br>添加      | 10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、<br>10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、<br>10 <sup>-5</sup> g/mL | (アセチルコリン収縮に対して)<br>10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-5</sup> ：影響なし<br>(ヒスタミン収縮に対して)<br>10 <sup>-9</sup> ~10 <sup>-5</sup> ：影響なし<br>(塩化バリウム収縮に対して)<br>10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> ：影響なし<br>10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> ：軽度抑制<br>(セロトニン収縮に対して)<br>10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> ：影響なし<br>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 | 尿量及び尿中電解質                              | ラット<br>(9~10匹/群)    | 経口              | 3、10、30   | 3：影響なし<br>10、30：尿中 K <sup>+</sup> 増加、尿量増加傾向、尿中 Na <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 増加増加傾向  |

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。

## 10. 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 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

ウムの MIC が調べられている。(表 23) (参照 31、32)

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 | 最小発育阻止濃度 (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   |

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.、*Eubacterium* spp. 及び *Peptococcus* spp./*Peptostreptococcus* spp. の 4 µg/mL であった。本調査の結果から MIC<sub>calc</sub> は 5.27 µg/mL (0.00527 mg/mL) と算出された。

### Ⅲ. 国際機関等における評価

#### 1. SCAN における評価

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 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 を 0.00125 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 14)

#### 2. FDA における評価

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 体重/日と設定した。

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、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/日とした。

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

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 は 0.003 mg/kg 体重/日と設定された。(参照 5、6)

#### 3. NRA における評価

センデュラマイシンに感受性が最も高かったイヌの毒性試験における NOEL 0.3 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)



#### IV. 食品健康影響評価

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

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

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

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

生殖発生毒性試験において胎児に認められた主な影響は、体重低下及び骨化遅延であった。催奇形性はみられなかった。

##### 1. 毒性学的 ADI について

各種毒性試験で毒性影響が認められた試験のうち最小の NOAEL は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性及び発がん性試験における NOAEL 5 ppm（雄/雌：0.25/0.32 mg/kg 体重/日）であった。本試験における次の高用量は、20 ppm（雄/雌：1.0/1.3 mg/kg 体重/日）であった。

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

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

##### 2. 微生物学的 ADI について

平成 25 及び 26 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」から得られた MIC<sub>calc</sub> 0.00527 mg/mL を用いて、VICH の算出式により、微生物学的 ADI を 0.024 mg/kg 体重/日と算出した。

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

- a : 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值 (mg/mL)
- b : 結腸内容物 (g)
- c : 微生物が利用可能な経口用量の分画 (鶏の薬物動態試験における排泄率から「0.82」とした。)
- d : ヒトの体重 (kg)

### 3. ADIの設定について

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

以上から、センデュラマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが妥当と考えた。

ADI 0.003 mg/kg 体重/日

ばく露量については、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ととする。

表 24 SCAN、FDA、NRA 及び食品安全委員会における各種試験の無毒性量等の比較

| 動物種 | 試験              | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                      | 無毒性量等 (mg/kg 体重/日)             |  |                                      |                                   |
|-----|-----------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------------|-----------------------------------|
|     |                 |  | SCAN                           | FDA                                      | NRA                                  | 食品安全委員会                           |
| マウス | 92 日間亜急性毒性      | 10<br>(混餌投与)                             |                                |  | —<br>心筋変性                            | —                                 |
|     | 21 か月間慢性毒性      | 10<br>(混餌投与)                             |                                |  | —<br>ハーダー腺腫増加                        | —                                 |
| ラット | 5 週間亜急性毒性       | 0、0.14、0.28、<br>0.56、1.12、2.24<br>(混餌投与) |                                | 0.56<br>体重増加抑制、小葉中心性肝細胞腫大及び肝脂肪化          | —<br>肝細胞腫大及び肝脂肪化                     | 1.12<br>体重増加抑制及び小葉中心性肝細胞腫大        |
|     | 3 か月亜急性毒性①      | 0、0.25、0.5、1.0<br>(混餌投与)                 |                                | 1.0<br>所見なし                              |                                      | —                                 |
|     | 3 か月亜急性毒性②      | 0、0.25、0.75、2.25                         |                                |  |                                      | 0.75<br>体重増加抑制及び血液生化学的变化          |
|     | 2 年間慢性毒性及び発がん性① | 雄：0、0.12、0.25、1.0<br>雌：0.17、0.32、1.3     |                                |  |                                      | 雄：0.25、雌 0.32<br>死亡率の増加及び体重増加抑制   |
|     | 2 年間慢性毒性及び発がん性② | 不明                                       | 0.125<br>血清中タンパク質及び Na 減少      |  |                                      | —                                 |
|     | 1 世代生殖毒性        | 2.0 までの投与量混餌投与                           |                                |  | —<br>母動物：摂餌量の減少及び体重増加抑制<br>児動物：体重の減少 | —                                 |
|     | 3 世代生殖毒性        | 0、0.25、0.5、1.0<br>(混餌投与)                 | 0.5<br>母動物の体重増加抑制 <sup>a</sup> | 母動物及び胎児：0.5<br>母親動物：哺乳期の体重減少及び低交配率(0.25) | —<br>生殖能への影響なし <sup>a</sup>          | 母動物：0.5<br>児動物：1.0<br>母動物：哺乳期間中の体 |

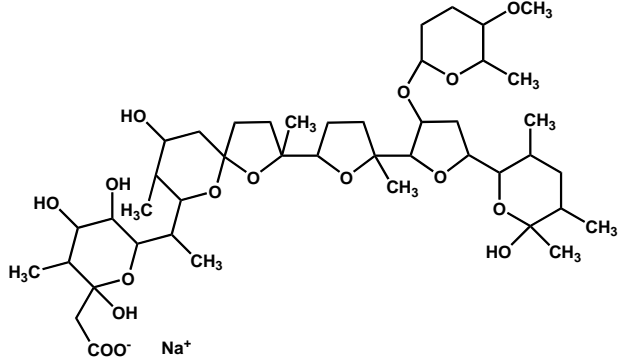
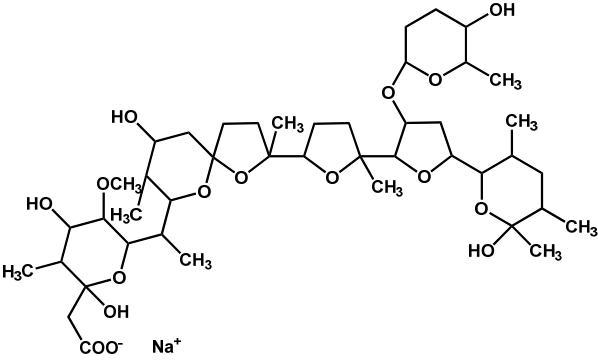
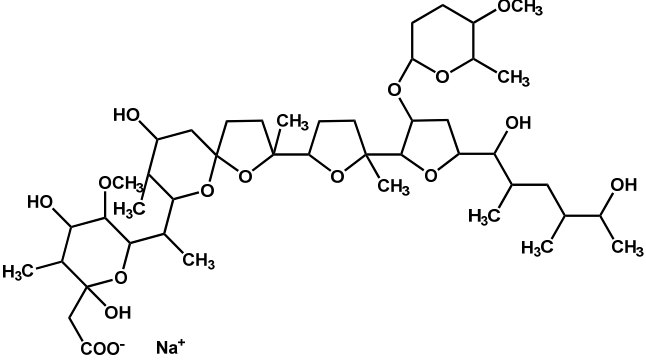
|    |            |                            |                                  |   |   |  |
|----|------------|----------------------------|----------------------------------|---|---|--|
|    |            |                            |                                  | 及び 1.0)   |   | 重減少<br>児動物：影響なし                          |
|    | 発生毒性①      | 0、0.25、0.5、1.0<br>(強制経口投与) | 0.5<br>母動物及び胎児対する毒性 <sup>a</sup> | 0.5<br>母動物：摂餌量及び体重増加抑制<br>胎児：体重減少                                 | —<br>骨化遅延 <sup>a</sup>                            | 母動物及び胎児：1<br>母動物：呼吸困難、虚脱、出血、体重減少及び体重増加抑制 |
|    | 発生毒性②      | 0、1、2、4<br>(強制経口投与)        |                                  | 1.0<br>母動物：死亡及び体重増加抑制<br>胎児：死亡率増加、体重減少、異所性精巣、骨格異常及び骨化遅延           | —   | 児動物：死亡率増加、体重減少、異所性精巣、波状肋骨及び骨化遅延          |
| イヌ | 1 か月亜急性毒性  | 0、1、2、4<br>(混餌投与)          | 0.3<br>筋肉損傷及び網膜の病変 <sup>a</sup>  | 1<br>進行性運動失調、起立及び歩行困難、筋肉の変性及び壊死、神経障害及び血液生化学的变化(CPK、AST 及び ALT 上昇) | /   | —  |
|    | 6 か月間亜急性毒性 | 0、0.25、0.5、1.0             |                                  |   |   | 0.5<br>軟便、網膜の病変及び血清 TG の低下               |
|    | 1 年慢性毒性    | 0、0.1、0.3、1.0<br>(混餌投与)    |                                  | 0.3<br>1：収縮期血圧上昇、網膜の病変(変性、剥離、桿状体及び錐状体の開裂)、水晶体の変性及びソルビトール脱水素酵素上昇   | 0.3<br>眼異常所見<br>心拍数増加、心収縮力増強及び末梢循環異常 <sup>a</sup> | 0.3<br>網膜の病変及び収縮期血圧の上昇                   |
|    | 循環器系毒性     | 0、3、1.0、3.0<br>(単回経口投与)    | /                                | 3.0<br>所見なし   | /   | —  |

|                        |       |                            |  |  |   |
|------------------------|-------|----------------------------|--|--|---|
|                        |       |                            |  |  |   |
| ウサギ                    | 発生毒性① | 0、0.25、0.5、1.0<br>(強制経口投与) | 0.5<br>母動物及び胎児に対する毒性 <sup>a</sup>      | 0.5<br>胎児：過剰肋骨及び骨化遅延                                 | 母動物：2<br>胎児：1<br>母動物：死亡<br>胎児：体重の低下及び骨化遅延 |
|                        | 発生毒性② | 0、1、2、4<br>(強制経口投与)        |  | 1.0<br>母動物：死亡、体重減少<br>胎児：体重減少、過剰肋骨及び骨化遅延             |   |
| 毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)  |       |                            | 0.00125<br>NOAEL : 0.125<br>不確実係数: 100 | 0.003<br>NOEL: 0.3<br>安全係数: 100                      | 0.003<br>NOEL: 0.3<br>安全係数: 100           |
| 毒性学的 ADI の設定根拠         |       |                            | 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)  | 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        |       |                            | —                                      | ヒト腸内細菌叢分離菌から得られた MIC <sub>calc</sub> :<br>6.143 µg/g | —   |
| ADI (mg/kg 体重/日)       |       |                            | 0.00125                                | 0.003  | 0.003                                     |

—：無毒性量等の記載なし

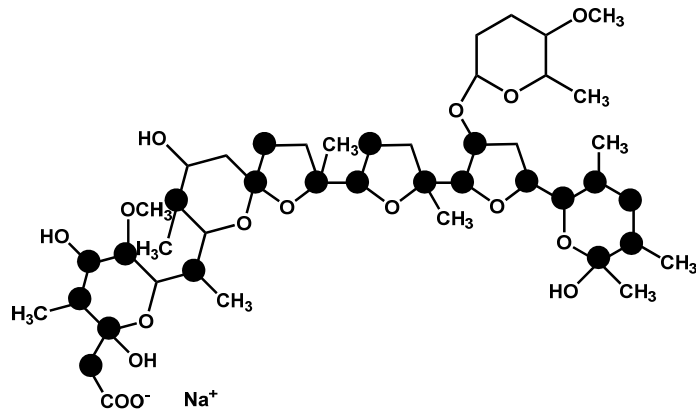
a：試験の詳細が不明であるが、FDA の試験と同一と考えられることから、記載した。

〈別紙 1 : 代謝物等略称〉

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

(参考)

放射標識セン  
デュラマイシ  
ンナトリウム



注) ● : <sup>14</sup>C の位置

〈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<br>[=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<br>[=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  |
| CPK               | クレアチニンホスホキナーゼ   |
| FDA               | 米国食品医薬品庁  |
| 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   |
| NOAEL             | 無毒性量  |
| NOEL              | 無作用量  |
| NRA               | 豪州農業及び獣医学化学物質委員会                                      |
| SCAN              | (EC) 動物栄養に関する科学委員会                                    |
| T <sub>1/2</sub>  | 消失半減期   |
| 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                              |



## 〈参照〉

1. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Edition, 2013
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（非公表）
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 号）
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剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」2013 年 4 月
5. FDA: Freedom of Information Summary, NADA 140-940 (1994) p.13-19
6. FDA: Freedom of Information Summary, NADA 141-281 (2007), p.7-14
7. EFSA: Cross-contamination of non-target feedingstuffs by semduramicin authorised for use as a feed additive, Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. The EFSA J 2008; 593:1-27
8. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals: Public release summary on evaluation of the new active semduramicin in the product, AVIAX broad spectrum coccidiocidal feed additive premix. NRA Ref 48882, 2001
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（平成 17 年 11 月 29 日 厚生労働省告示第 499 号）
10. Lynch MJ, Frame GM, Ericson JF, Illyes EF and Nowakowski MA: Semduramicin in the chicken. ACS Symposium Series, Xenobiotics and food producing animals 1992; 503: 49-69
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ける代謝（非公表）
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試験（非公表）
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する概要報告書（非公表）
14. European Commission, Scientific Committee on Animal Nutrition: Report of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the use of Semduramicin sodium in feedingstuffs for Chickens for fattening. 2002
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）
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）
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）
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）
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（非公表）
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（非公表）
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）
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）

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（非公表）
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）
25. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のラット世代繁殖試験（非公表）
26. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のラット催奇形性試験（非公表）
27. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のラット催奇形性試験（非公表）
28. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のウサギ催奇形性試験（非公表）
29. 厚生労働省提出資料：Semduramicin のウサギ催奇形性試験（非公表）
30. 厚生労働省提出資料：Semduramicin の一般薬理作用（非公表）
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的影響についての調査
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的影響についての調査