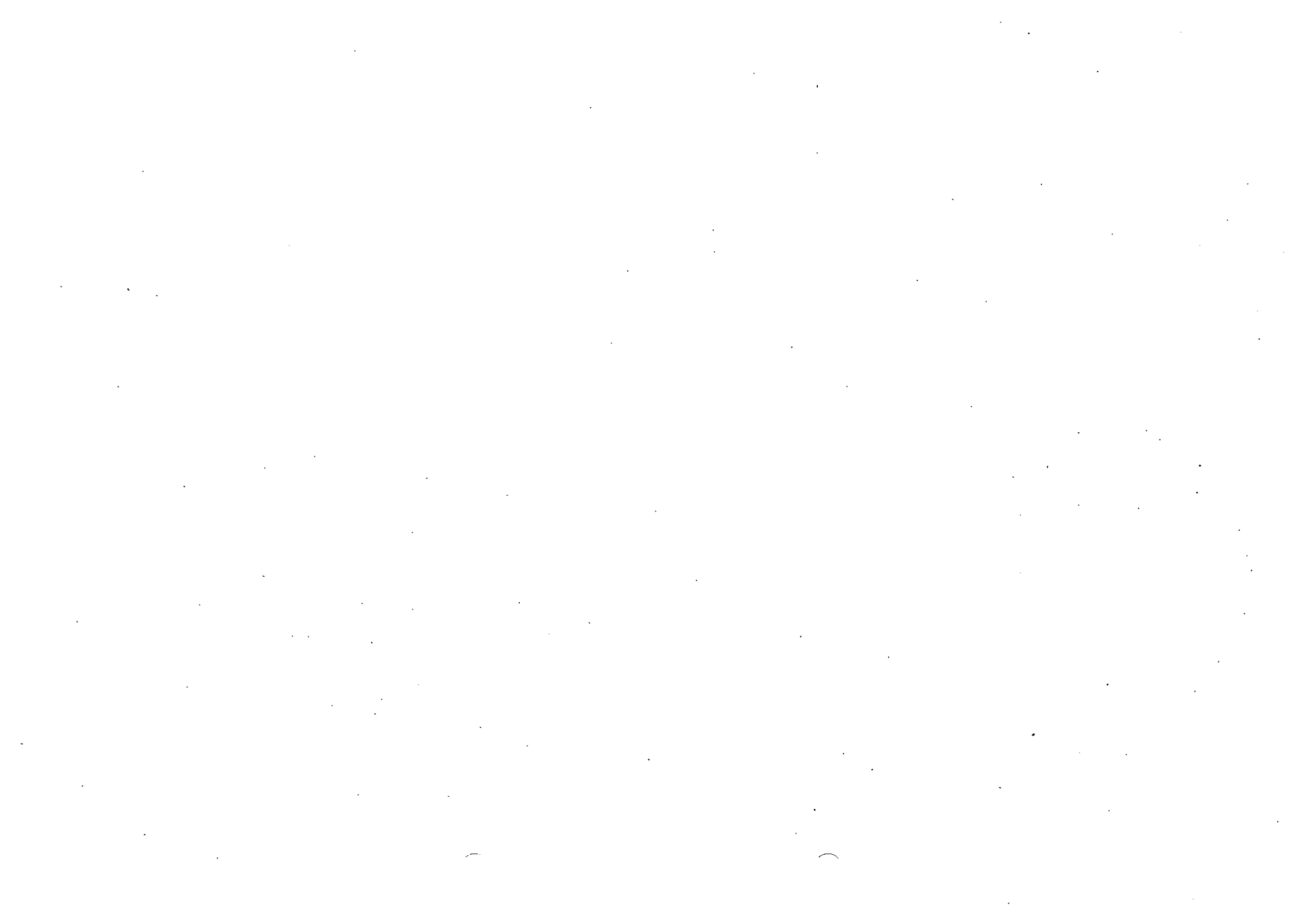


分科会 文書配布による報告品目等
(飼料添加物関係)

- ・ セデカマイシン (暫定基準の見直し+意見聴取)

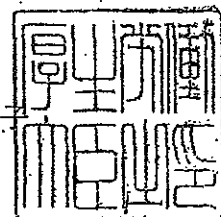
- ・ 諮問書 (厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ)
 - ・ 評価書 (食品安全委員会から厚生労働大臣へ)
- と2文書がございます。



厚生労働省発食安0613第12号
平成24年6月13日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる飼料添加物の食品中の残留基準設定について

セデカマイシン

平成24年7月12日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年6月13日付け厚生労働省発食安0613第12号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくセデカマイシンに係る食品規格（食品中の飼料添加物の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

セデカマイシン

今般の残留基準の検討については、飼料安全法に基づく指定の取消しについて農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：セデカマイシン [Sedecamycin]

(セデカマイシンA、セデカマイシンC、セデカマイシンD及びセデカマイシンFの混合物)

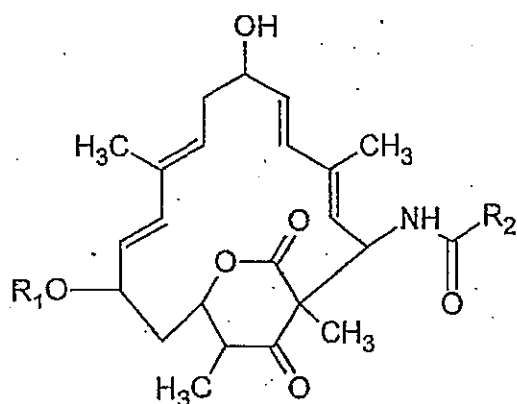
(2) 用途：抗菌剤

マクロライド系の抗生物質で、グラム陽性菌に対して抗菌活性を有する。豚に対し飼料に含有する栄養成分の利用促進に用いられている。

(3) 化学名：

(1*S*, 2*R*, 3*E*, 5*E*, 7*S*, 9*E*, 11*E*, 13*S*, 15*R*, 19*R*)-7-hydroxy-1, 4, 10, 19-tetramethyl-17, 18-dioxo-2-[(2-oxopropanoyl) amino]-16-oxabicyclo[13. 2. 2]nonadeca-3, 5, 9, 11-tetraen-13-yl acetate (CAS)

(4) 構造式及び物性



セデカマイシンA： $R_1 = \text{CH}_3\text{CO}-$

$R_2 = \text{CH}_3\text{CO}-$

セデカマイシンC： $R_1 = \text{H}$

$R_2 = \text{CH}_3\text{CO}-$

セデカマイシンD： $R_1 = \text{CH}_3\text{CO}-$

$R_2 = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$

セデカマイシンF： $R_1 = \text{H}$

$R_2 = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$

分子式 (セデカマイシンA) $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_8$

分子量 (セデカマイシンA) 501.58

存在比はセデカマイシンA $\geq 80\%$

2. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたセデカマイシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

① 毒性学的 ADI について

最小毒性量：4.5mg（力価）/kg 体重/day
（動物種） ラット
（投与方法） 混餌投与
（試験の種類） 亜急性毒性試験
（期間） 13 週間
安全係数：1000
ADI：0.0045 mg/kg 体重/day

② 微生物学的 ADI について

微生物学的影響については、VICHガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が、平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」により得られており、この結果から微生物学的ADIを算出することができる。

MIC_{calc} に0.001874 mg/mL、細菌が暴露される分画は豚の投与試験において10mg/kg 体重を投与後120時間までの尿中回収率が約22.1%であったことを根拠に78%、結腸内容物220g、ヒト体重60kgを適用し、VICHの算出式に基づき、微生物学的ADIを以下のとおり算出した。

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

*1：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2：結腸内容物（g）

*3：経口用量として生物学的に利用可能な比率（豚における経口投与試験での投与量に対する尿中の排泄率約22.1%の知見をもとに推定した。）

*4：ヒト体重（kg）

*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会議

③ ADIの設定について

毒性学的ADIの0.0045 mg/kg 体重/dayは、微生物学的ADIの0.0088 mg/kg 体重/dayよりも小さいことから、微生物学的な影響についても担保されていると考えられ、ADIは0.0045 mg/kg 体重/dayと設定することが適当と判断された。

3. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

4. 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、我が国で現在使用されておらず、今後の使用も見込まれないため、農林水産省において飼料添加物の指定が取り消されることを踏まえ、残留基準を削除することとする。

これに伴い、本剤については、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙)
セデカマイシン

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm
豚の筋肉		0.05
豚の脂肪		0.05
豚の肝臓		0.05
豚の腎臓		0.05
豚の食用部分		0.05

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成22年 3月19日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成23年 3月10日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成24年 2月10日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに指定の取消しについて意見聴取
平成24年 6月13日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成24年 6月22日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

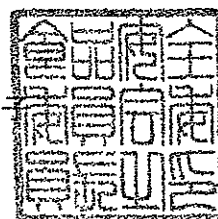
セデカマイシンについては食品中の残留基準を設定しないことが適当である。



府食第223号
平成23年3月10日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年3月19日付け厚生労働省発食安03-19第9号をもって貴省から当委員会に意見を求められたセデカ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1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

セデカマイシンの一日摂取許容量を0.0045 mg/kg体重/日とする。

動物用医薬品・飼料添加物評価書

セデカマイシン

2011年3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	4
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯及び使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験(吸収、分布、代謝、排泄)	6
(1) 薬物動態試験(ラット及び豚)	6
(2) 薬物動態試験(豚)	8
2. 残留試験(豚)	8
3. 急性毒性試験	9
(1) 急性毒性試験(マウス、ラット及びイヌ)	9
(2) 急性毒性試験(ラット:代謝物及び分解物)	9
4. 亜急性毒性試験	10
(1) 13週間亜急性毒性試験(ラット)	10
(2) 180日間亜急性毒性試験(イヌ)	11
5. 慢性毒性及び発がん性試験	12
6. 生殖発生毒性試験	12
(1) 発生毒性試験(ラット)	12
(2) 発生毒性試験(ウサギ)	12
7. 遺伝毒性試験	13
8. 一般薬理試験	13
9. その他の試験	14
(1) 皮膚刺激性試験	14
(2) 眼粘膜刺激性試験	14
10. 微生物学的影響に関する試験	14
(1) ヒト由来臨床分離菌に対するMIC	14

Ⅲ. 食品健康影響評価	15
1. 毒性学的 ADI について	15
2. 微生物学的 ADI について	15
3. ADI の設定について	16
4. 食品健康影響評価	16
・別紙 1 : 検査値等略称	17
・参照	18

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)
2010年 3月 19日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請 (厚生労働省発食安第 0319 第 9 号)
2010年 3月 25日 第 325 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2010年 6月 29日 第 38 回肥料・飼料等専門調査会
2010年 12月 9日 第 359 回食品安全委員会 (報告)
2010年 12月 9日 から 2011年 1月 7日 国民からのご意見・情報の募集
2011年 3月 7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
2011年 3月 10日 第 370 回食品安全委員会 (報告)
(同日付けで厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

- | (2011年1月6日まで) | (2011年1月7日から) |
|---------------|---------------|
| 小泉 直子 (委員長) | 小泉 直子 (委員長) |
| 見上 彪 (委員長代理) | 熊谷 進 (委員長代理*) |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村 一正 | 野村 一正 |
| 畑江 敬子 | 畑江 敬子 |
| 廣瀬 雅雄 | 廣瀬 雅雄 |
| 村田 容常 | 村田 容常 |

* : 2011年1月13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〉

- (2009年10月1日から)
- | | |
|--------------|-------|
| 唐木 英明 (座長) | |
| 酒井 健夫 (座長代理) | |
| 青木 宙 | 高橋 和彦 |
| 秋葉 征夫 | 舘田 一博 |
| 池 康嘉 | 津田 修治 |
| 今井 俊夫 | 戸塚 恭一 |
| 江馬 眞 | 細川 正清 |
| 桑形 麻樹子 | 宮島 敦子 |
| 下位 香代子 | 元井 霞子 |
| 高木 篤也 | 吉田 敏則 |

要 約

マクロライド系の抗生物質である「セデカマイシン」(CAS No. 23477-98-7)について、飼料添加物指定時の試験成績等の抄録等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験(ラット及び豚)、残留試験(豚)、急性毒性試験(マウス、ラット及びイヌ)、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験及び微生物学的影響に関する試験等の成績である。

セデカマイシンは、遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

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

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

各種毒性試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットを用いた13週間亜急性毒性試験における雄のWBCの低値でLOAELは、4.5 mg(力価)/kg体重/日であった。

毒性学的ADIは、このLOAELに安全係数として、種差10、個体差10、慢性毒性及び発がん性試験を欠くこと並びにLOAELを使用することによる追加の10の1,000を適用し、0.0045 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられた。

一方、微生物学的ADIについては、VICH算出式に基づいて0.0088 mg/kg体重/日と設定された。

毒性学的ADIの0.0045 mg/kg体重/日は、微生物学的ADIの0.0088 mg/kg体重/日より小さいことから、微生物学的な影響についても担保されていると考えられ、ADIは0.0045 mg/kg体重/日と設定することが適当と判断された。

以上より、セデカマイシンの食品健康影響評価については、ADIとして0.0045 mg/kg体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：セデカマイシン

英名：Sedecamycin

3. 化学名 (セデカマイシン A)

CAS (No. 23477-98-7)

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

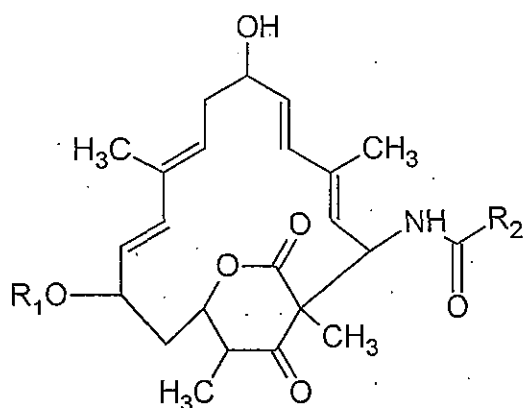
4. 分子式

$C_{27}H_{35}NO_8$

5. 分子量

501.58

6. 構造式



セデカマイシン A: $R_1 = CH_3CO-$
 $R_2 = CH_3CO-$

セデカマイシン C: $R_1 = H$
 $R_2 = CH_3CO-$

セデカマイシン D: $R_1 = CH_3CO-$
 $R_2 = CH_3CH(OH)-$

セデカマイシン F: $R_1 = H$
 $R_2 = CH_3CH(OH)-$

7. 開発の経緯及び使用状況等

セデカマイシンは、1966年に放線菌 *Streptomyces rochei* var. *volubilis* の発酵培養液中から発見されたマクロライド系の抗生物質で、グラム陽性菌に対して抗菌活性を有する。

セデカマイシンは、豚赤痢に優れた効果を発揮することから動物用医薬品として開発された。この開発中に、豚に対し飼料に含有する栄養成分の有効な利用促進作用が認め

られ、また、安全性が高く、残留期間が極めて短いことから飼料添加物としての有用性が見出された。

日本では、現在、動物用医薬品としては使用されておらず、豚用の飼料添加物として1993年に指定されている。

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

ヒト用医薬品としては使用されていない。

飼料添加物の成分規格において、セデカマイシンは、セデカマイシンAを主成分として80%以上含むものと規定されており、その他にセデカマイシンC、セデカマイシンD及びセデカマイシンFを含有する。

セデカマイシンの力価は、セデカマイシンAとしての量を重量(力価)で示される。

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

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等をもとに、毒性に関する主な知見を整理した。

1. 薬物動態試験(吸収、分布、代謝、排泄)

(1) 薬物動態試験(ラット及び豚)

ラット(SD系、7~8週齢、雄、体重200~240g)及び豚(LW種、60日齢、雄、体重12~15kg)に¹⁴C-セデカマイシンAを単回経口投与(10mg/kg体重)し、血液、糞、尿、呼気(ラットのみ)、胆汁及び組織中濃度(ラットのみ)について経時的に測定した。なお、胆汁中排泄率は、総胆管にポリエチレンチューブを挿入し、経時的に胆汁を採取して測定し、放射活性の組織内分布は、経時的にラットの全身オートラジオグラフィにより測定した。また、豚については、血漿及び胆汁中の代謝物の組成について調べた。

ラット及び豚の薬物動態パラメータを表1に示した。

血中濃度では、豚はラットに比べ T_{max} は遅かったが、 C_{max} は同程度であった。 $T_{1/2}$ に大差はみられなかったが、AUCは豚がラットの約2倍であった。(参照2、3)

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

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$T_{1/2}$ ¹⁾ (h)		AUC ²⁾ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)
				α 相	β 相	
ラット	10	0.5	0.90	2.7	38.2	5.3
豚		4	0.98	3.3	37.1	11.4

1) α 相:分布相、 β 相:消失相

2) ラット:0~72h、豚:0~48h

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

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

ラットでは、投与後 120 時間までに大部分の放射活性が糞及び尿中に排泄され、呼気中からはほとんど検出されなかった。また、豚では投与後 120 時間に、糞及び尿中にそれぞれ 59.1 及び 22.1 %が排泄された。

表 2 ラット及び豚における¹⁴C-セデカマイシン A の単回経口投与後の呼気、糞及び尿中排泄率 (%)

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

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

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

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

1)試験中(48時間)はV字型保定台に背位保定していたため正常排便がなされなかった。

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

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

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

(2) 薬物動態試験 (豚)

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

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

2. 残留試験 (豚)

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

その結果、表 4 に示すとおり、最終投与 0 日後 (施設 A、B 及び D の最終投与 2 時間後) には一部の組織に検出限界値に近い残留がみられたが、最終投与 1 日後には、いずれの試験においても検査した全ての部位においてセデカマイシン A 及びその代謝物の残留は検出限界未満となった。(参照 2、4~6)

表 4 豚を用いたセデカマイシンの混餌投与による残留試験結果

施設	被験動物 (平均体重)	供試頭数 (頭)	添加量 (ppm)	試験期 間 (週)	最終投与後 (日)	組織 (ppm)						
						肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	小腸	結腸	血漿
A	LWD 系 去勢雄 (約 26.8 kg)	各投与群: 15 対照群: 3	50	2	0 (2 時間)	ND ¹⁾	ND	ND	ND	0.08 ²⁾	ND	ND
					1、3、5、7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
		500	0 (2 時間)		0.06	ND	ND	ND	0.87	0.17	ND	
			1、3、5、7		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
B	ランドレース種 雌雄、6 週齢 (7.0 kg) 又は 10 週 齢 (20.3 kg)	投与群: 12 対照群: 3	250	4	0 (2 時間)	0.07	0.03	ND	ND	0.29	ND	ND
					1、3、7	ND	ND	ND	ND	ND	— ³⁾	ND
C	ランドレース種 雌雄 5 週齢 (約 8 kg)	各投与群: 12 対照群: 3	40	13	投与開始 30 日後	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
					0	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
			200		1	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
					0	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
D	LW、WL 種 約 2.5 ヶ月齢 (25.3 kg)	各投与群: 6 対照群: 2	40	5	0 (2 時間)	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
					1	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND
			400		0 (2 時間)	ND	ND	ND	ND	0.06	—	ND
					1、3	ND	ND	ND	ND	ND	—	ND

1) ND：検出限界未満。

(検出限界値)

セデカマイシン A : 0.02 ppm (施設 A 及び D)、0.025 ppm (施設 B 及び C)

セデカマイシン C 及び D : 0.04 ppm (施設 A 及び D、施設 B 及び C の血漿以外)
0.03 ppm (施設 B 及び C の血漿のみ)

セデカマイシン F : 0.04 ppm (施設 A 及び D)、0.05 ppm (施設 B 及び C)

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

3) -：検査せず。

3. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)

マウス (ICR 系、5 週齢、雌雄各 10 匹/群)、ラット (Wistar 系、5 週齢、雌雄各 10 匹/群) 及びイヌ (ビーグル種、5 ヶ月齢、雌雄各 2 匹/群) を用いたセデカマイシンの急性毒性試験を実施した。

結果を表 5 に示した。

経口及び皮下投与では、いずれの動物種においても死亡例はみられなかった。LD₅₀ はマウス及びラットの経口及び皮下投与で >10,000 mg/kg 体重、イヌの経口投与で雌雄それぞれ >2,000 及び >1,000 mg/kg 体重であった。(参照 2)

表 5 マウス、ラット及びイヌにおけるセデカマイシンの LD₅₀

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

*：2,000 mg/kg 体重投与群では嘔吐のため測定できなかった。

(2) 急性毒性試験 (ラット：代謝物及び分解物)

ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたセデカマイシン C、D 及び F の経口及び腹腔内投与による急性毒性試験並びにラット (Wistar 系、4.5 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたセデカマイシンの光、熱及び水分解物の経口投与による急性毒性試験を実施した。

結果を表 6 に示した。

経口投与において死亡例はみられず、LD₅₀ はいずれの代謝物でも >5,000 mg/kg 体重、またいずれの分解物でも >10,000 mg/kg 体重であった。(参照 2)

表 6 ラットにおけるセデカマイシン代謝物及び分解物の LD₅₀

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

4. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

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

試験期間中死亡例はみられず、一般状態の異常も認められなかった。

2,000 ppm 投与群において摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められた。

血液学的及び血液生化学的検査では、80 ppm 以上投与群の雄及び 250 ppm 以上投与群の雌で WBC の低値がみられ、2,000 ppm 投与群の雌において RBC の低値がみられた。2,000 ppm 投与群では、雌雄において、T.Bil、Glob 及び TP の低値、雄では LDH 及び AST の高値、ALT の低値がみられた。また、700 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌でそれぞれ BUN の高値がみられた。

尿検査では、投与群の雌雄で尿タンパク質の増加傾向がみられた。

剖検では、異常はみられなかった。

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

病理組織学的検査では、700 ppm 以上投与群の雌雄に骨髄の低形成、250 ppm 以上投与群の雄に肝細胞質内硝子滴の出現がみられた。

以上より、本試験において雌では NOAEL は 80 ppm (各週毎のセデカマイシン摂取量の平均値から 5.2 mg(力価)/kg 体重/日)、雄では LOAEL が 80 ppm (同 4.5 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、7)

表 7 13 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

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

(2) 180 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

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

3,200 ppm 投与群の雌に摂餌量減少を伴う体重増加抑制がみられた。

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

尿検査、剖検及び臓器重量に、投与に起因する影響はみられなかった。

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

以上より、本試験における NOAEL は 400 ppm（平均セデカマイシン摂取量並びに試験開始時及び終了時の体重の平均値から雌雄ともに 15.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 2、8）

表 8 180 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
3,200	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 及び Glu の低値¹⁾ ・小葉中心性肝細胞硝子滴変性 ・骨髄の赤芽球系細胞の増加を示唆する細胞構成の変化 ・脾臓の褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少、体重増加抑制 ・RBC 及び Glu の低値¹⁾ ・T.Chol 及び TP の低値¹⁾ ・Glob の低値²⁾ ・A/G 比の高値²⁾ ・小葉中心性肝細胞硝子滴変性

		<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄の赤芽球系細胞の増加を示唆する細胞構成の変化 ・脾臓の髄外造血、骨髄の脂肪化減少 ・脾臓の褐色色素沈着
400 以下	—	—

① : $p < 0.05$ ② : $p < 0.01$

5. 慢性毒性及び発がん性試験

セデカマイシンは、遺伝毒性が認められず、急性毒性及び亜急性毒性試験においてもその低毒性が示された。さらに残留期間も非常に短く、蓄積性もみられないことから安全性の高い物質と考えられたため、慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。(参照 2、8)

6. 生殖発生毒性試験

多世代繁殖毒性試験は実施されていない。(参照 2)

(1) 発生毒性試験 (ラット)

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

その結果、母動物では 400 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重の低値、子宮重量の低値、胎盤重量の低値が認められた。胎児では 400 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児死亡率の有意な増加、生存胎児数の減少及び生存胎児体重の有意な低下が認められた。また、化骨の進行が有意に遅延した。催奇形性は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は母動物及び胎児ともに 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、9)

(2) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

その結果、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群に投与の影響と考えられる一般状態の変化、有意な体重の低値及び摂餌量の減少が認められた。胎児では 100 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児死亡率の有意な増加、生存胎児数の減少及び雌胎児体重の有意な低下が認められた。眼瞼開裂を有する胎児が対照群の 14 母体には観察されなかったが、100 mg/kg 体重/日投与群では 3/10 例の母体の 10 例の胎児に認められた。また、100 mg/kg 体重/日投与群では化骨の進行が有意に遅延し、腰肋の出現率が有意に高かった。

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

られた。(参照 2、10)

7. 遺伝毒性試験

セデカマイシン A、C 及び F の遺伝毒性に関する *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果を表 9 及び 10 にまとめた。(参照 2、11~14)

表 9 *in vitro* 試験

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

表 10 *in vivo* 試験

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

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

8. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ及びネコを用いてセデカマイシン 300~1,000 mg/kg 体重の用量における一般薬理作用について検討した。

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

かった。

経口以外の投与経路においては、血圧下降、呼吸興奮、心拍数の増加及び軽度の平滑筋の自動運動抑制が認められたのみであった。(参照 2)

9. その他の試験

(1) 皮膚刺激性試験

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、雄 6 匹) の背部皮膚の非擦過及び擦過部にセデカマイシンを 24 時間閉塞塗布 (500 mg/in²) し、7 日間観察が行われたところ、浮腫等の局所刺激反応はいずれのウサギにも全く観察されなかった。(参照 2)

(2) 眼粘膜刺激性試験

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、雄 9 匹) の右眼にセデカマイシンを眼結膜囊内投与 (0.1 g/眼) し、3 匹は投与 20~30 秒後に洗浄、6 匹は洗浄せずに 168 時間観察した結果、眼粘膜の刺激性変化は、洗浄群では投与 72 時間後まで、非洗浄群では投与 96 時間後までに減弱して全て回復した。これらはいずれも一過性反応で、深達性障害は認められなかった。(参照 2)

10. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒト由来臨床分離菌に対する MIC

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」(平成 18 年 9 月~平成 19 年 3 月実施)において、ヒト臨床分離株等に対するセデカマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC を調べられている。(表 11) (参照 15)

表 11 セデカマイシンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Sedecamycin	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	>128	64~>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	8~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	32~>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	2	1~4
<i>Eubacterium</i> sp.	20	4	2~>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	16	4~32
<i>Prevotella</i> sp.	20	2	1~16
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	>128	32~>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	2	1~>128

調査された菌種のうち、最も低いMIC₅₀が報告されているのは *Bifidobacterium* sp.、*Prevotella* sp.、*Propionibacterium* sp. の 2 µg/mL であり、MIC_{calc}² は 1.874 µg/mL (0.001874 mg/mL) であった。

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について

セデカマイシンは、遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

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

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

各種毒性試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における雄の WBC の低値で LOAEL は、4.5 mg(力価)/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この LOAEL に安全係数として、種差 10、個体差 10、慢性毒性及び発がん性試験を欠くこと並びに LOAEL を使用することによる追加の 10 の 1,000 を適用し、毒性学的 ADI は 0.0045 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

2. 微生物学的 ADI について

微生物学的影響については、VICH ガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」により得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

MIC_{calc} に 0.001874 mg/mL、細菌が暴露される分画は豚の投与試験において 10 mg/kg 体重を投与後 120 時間までの尿中回収率が約 22.1% であったことを根拠に 78%、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づき、微生物学的 ADI を以下のとおり算出した。

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

- 1) 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90% 信頼限界の下限值
- 2) 結腸内容物 (g)
- 3) 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (豚における経口投与試験での投与量に対する尿中の排泄率約 22.1% の知見をもとに推定した。)
- 4) ヒト体重 (kg)

² 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90% 信頼限界の下限值。

3. ADI の設定について

毒性学的 ADI の 0.0045 mg/kg 体重/日は、微生物学的 ADI の 0.0088 mg/kg 体重/日より小さいことから、微生物学的な影響についても担保されていると考えられ、ADI は 0.0045 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

4. 食品健康影響評価

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

セデカマイシン 0.0045 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

〈別紙 1：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	血漿中アルブミン・グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Glob	グロブリン
Glu	グルコース、血糖
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LDH	乳酸脱水素酵素
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50 %最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際会議
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
2. 武田薬品工業株式会社、セデカマイシンについての試験成績等の抄録、1989年（未公表）
3. T-2636Aの吸収、分布および排泄について（未公表）
4. T-2636Aの子豚における残留試験（未公表）
5. T-2636A経口投与におけるT-2636A及び代謝物の血中濃度、組織残留及び小腸内容物中濃度（未公表）
6. セデカマイシンの豚における残留試験（未公表）
7. T-2636Aのラットにおける慢性毒性（3ヶ月）試験に関する報告書（未公表）
8. セデカマイシンのイヌにおける短期毒性試験（未公表）
9. T-2636Aのラットにおける催奇形性試験（未公表）
10. セデカマイシンのウサギを用いた経口投与による催奇形性試験（未公表）
11. T-2636Aの細菌を用いた変異原性試験（未公表）
12. T-2636Cの細菌を用いた変異原性試験（未公表）
13. T-2636Fの細菌を用いた変異原性試験（未公表）
14. T-2636Aのマウス *in vivo* 染色体試験（未公表）
15. 平成18年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査

動物用医薬品・飼料添加物（セデカマイシン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案) についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成22年12月9日～平成23年1月7日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通（1通に複数意見の記載の場合あり）

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>反対です。 口に入れるものです。安全性評価はしてほしいです。 でも、化学調味料は要りません。 市販品に使わないでください。 使う場合は、必ず表示してください。 消費者に選ぶ権利を与えてください。 知らない間に入っていたなんてことしないでください。</p>	<p>本審議結果(案)は、動物用医薬品及び飼料添加物であるセデカマイシンが家畜に使用された場合の、畜産物を介したヒトの健康に与える影響について、安全性評価を行ったものです。 本審議結果(案)では、セデカマイシンについて、ヒトが毎日一生涯にわたって摂取し続けても、健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量である一日摂取許容量(ADI)を設定しています。 なお、いただいたご意見については、リスク管理機関である、厚生労働省、農林水産省及び消費者庁にお伝えします。</p>
2	<p>(1)薬物動態の諸試験は良く整理されており、分かりやすい報告書となっているものとおもいます。 しかし、毒性試験において、セデカマイシン混合物としての試験なのか、あるいは、一つの特別な単一物質としての試験なのか、記載がございません。薬物動態、あるいは遺伝毒性試験でおこなった各物質との整合性が理解しがたい面があるものと感じたしだいです。</p> <p>(2)遺伝毒性試験、生殖毒性試験ならびに長期毒性試験結果などから、発癌性試験を行う必要性がないことを科学的に提示してもよいのではないのでしょうか。</p>	<p>(1)本評価書(案)P6の8～10行目に記載しているとおり、セデカマイシンは、セデカマイシンAを主成分とし、セデカマイシンC、セデカマイシンD及びセデカマイシンFを含有した混合物とされており、毒性試験等において「セデカマイシン」と記載されている場合は、混合物を意味します。</p> <p>(2)本評価書(案)P12のⅡの「5. 慢性毒性及び発がん性試験」の項に記載しているとおり、遺伝毒性が認められず、急性毒性及び亜急性毒性試験においてもその低毒性が示され、残留期間も非常に短く、蓄積性もみられないことから、安全性の高い物質と考えられたため、慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていません。 本評価書(案)P15のⅢの「1. 毒性的ADIについて」の項に記載しているとおり、遺伝</p>

		<p>毒性試験並びに 13 週間及び 180 日間亜急性毒性試験の結果から、セデカマイシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられたため、慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていませんが、ADI を設定することは可能と判断されたものです。</p>
--	--	---