

(案)

動物用医薬品・飼料添加物評価書

モネンシン

2011年11月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	○審議の経緯.....4
4	○食品安全委員会委員名簿)4
5	○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿)4
6	○要 約.....5
7	
8	I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要.....6
9	1. 用途.....6
10	2. 有効成分の一般名.....6
11	3. 化学名 (モネンシン A)6
12	4. 分子式.....6
13	5. 分子量.....6
14	6. 構造式6
15	7. 使用目的及び使用状況等6
16	
17	II. 安全性に係る知見の概要.....7
18	1. 薬物動態試験 (吸収、分布、代謝、排泄)7
19	(1) 薬物動態試験 (ラット、牛及び羊)7
20	(2) 薬物動態試験 (ラット)7
21	(3) 薬物動態試験 (イヌ)8
22	(4) 薬物動態試験 (牛)9
23	(5) 薬物動態試験 (羊)10
24	(6) 薬物動態試験 (豚)11
25	(7) 薬物動態試験 (羊、山羊及び豚)11
26	(8) 薬物動態試験 (鶏及び七面鳥)11
27	(9) 代謝試験.....12
28	2. 残留試験.....13
29	(1) 残留試験 (牛)14
30	(2) 残留試験 (羊、山羊)16
31	(3) 残留試験 (豚)16
32	(4) 残留試験 (鶏)17
33	(5) 残留試験 (七面鳥)19
34	(6) 残留試験 (うずら)20
35	(7) 残留マーカーについて20
36	3. 遺伝毒性試験.....20
37	4. 急性毒性試験.....22
38	5. 亜急性毒性試験.....23
39	(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (マウス)23
40	(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)23

1	(3) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)	26
2	6. 慢性毒性試験	27
3	(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	27
4	(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	28
5	7. 慢性毒性及び発がん性試験	28
6	(1) 2年間慢性毒性/発がん性試験 (マウス)	28
7	(2) 2年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット①)	29
8	(3) 2年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット②)	29
9	(4) 2年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット③)	31
10	8. 生殖発生毒性試験	31
11	(1) 3世代生殖毒性試験 (ラット①)	31
12	(2) 3世代生殖毒性試験 (ラット②)	31
13	(3) 発生毒性試験 (ラット①)	32
14	(4) 発生毒性試験 (ラット②)	33
15	(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	33
16	9. その他の試験	33
17	(1) 一般薬理試験	33
18	①心血管系及び呼吸系への影響 (イヌ)	33
19	②心血管系への影響 (ネコ)	35
20	③心血管系への影響 (豚)	35
21	(2) 局所刺激性試験	35
22	①皮膚刺激性試験 (マウス)	35
23	②皮膚刺激性試験 (ラット)	35
24	③皮膚刺激性試験 (ウサギ)	36
25	④皮膚感作性/免疫毒性試験 (マウス)	36
26	⑤皮膚感作性/免疫毒性試験 (モルモット)	37
27	⑥眼刺激性試験 (ウサギ)	37
28	10. 微生物学的影響に関する試験	38
29	(1) 臨床分離菌に対する MIC①	38
30	(2) 臨床分離菌に対する MIC②	39
31	(3) 臨床分離菌に対する MIC③	39
32	(4) 糞便結合試験 (ヒト) ①	40
33	(5) 糞便結合試験 (ヒト) ②	40
34	(6) 代謝物の微生物学的活性	41
35	11. ヒトに関する知見	41
36		
37	III. 食品健康影響評価	42
38	1. 国際機関における評価	42
39	(1) JECFA における評価	42
40	①微生物学的影響について	42

1	②JECFAにおけるADIの設定について	42
2	(2) EFSAにおける評価	43
3	(3) EMEAにおける評価	43
4	2. 毒性学的ADIの設定について	44
5	3. 微生物学的影響について	45
6	4. ADIの設定について	45
7		
8	表13 国際機関における各種試験の無毒性量等の比較	47
9	・別紙1 検査値等略称	51
10	・参照	52
11		
12		
13		

Draft

1

2 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）

2007年 3月 5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0305027号）

2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）

2011年 11月 2日 第49回肥料・飼料等専門調査会

3

4

5 <食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*：2007年2月1日から

（2011年1月6日まで）

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*：2009年7月9日から

（2011年1月7日から）

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*：2011年1月13日から

6

7 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

（2011年9月30日まで）

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 菫子
高木 篤也 吉田 敏則

（2011年10月1日から）

青木 宙 津田 修治
秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 山中 典子
唐木 英明 吉田 敏則
桑形 麻樹子
下位 香代子
高橋 和彦
舘田 一博

要 約

1
2
3 ポリエーテルモノカルボン酸系のイオノフォア抗生物質であるモネンシン
4 (CAS No. 17090-79-8) について、JECFA レポート等を用いて食品健康影響
5 評価を実施した。[以降は、審議後に記載]
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

1 I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：モネンシン

7 英名：Monensin

8

9 3. 化学名（モネンシン A）

10 英名：

11 (2R,3S,4R)-4-[(2R,5R,7S,8R,9S)-2-[(2R,5S)-5-ethyl-5-[(2
12 S,3R,5S)-5-[(2S,3S,5R,6R)-6-hydroxy-6-(hydroxymethyl)
13 -3,5-dimethyloxan-2-yl]-3-methyloxolan-2-yl]oxolan-2-yl
14]-9-hydroxy-2,8-dimethyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decan-7-yl]-
15 3-methoxy-2-methylpentanoate

16

17 CAS (No. 17090-79-8)

18

19 4. 分子式

20 $C_{36}H_{62}O_{11}$

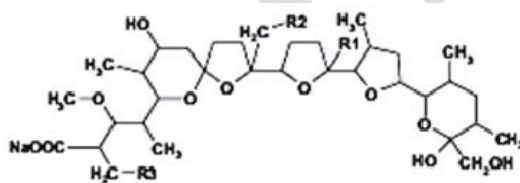
21

22 5. 分子量

23 671

24

25 6. 構造式



Factor	R1	R2	R3
A	-CH ₂ CH ₃	H	H
B	-CH ₃	H	H
C	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃

26

27

28

29 7. 使用目的及び使用状況等

30 モネンシンは、*Streptomyces cinnamomensis* が産生するポリエーテルカ
31 ルボン酸系のイオノフォア抗生物質である。一般に、ナトリウム塩として使
32 用される。発酵法により類縁体 A、B、C、D の混合物として生産され、モネ

(参照 3 :JECFA,1)

1 ンシン A が主要成分である（98 %）。精製法により、菌糸体、結晶、再結晶
2 の形態で存在する。

3 モネンシンは抗コクシジウム活性及び抗菌活性の両方を示す。主にグラム
4 陽性菌に対して有効である。

5 モネンシンは、海外では家きん（鶏、七面鳥及びうずら）や反すう動物（牛、
6 羊及び山羊）のコクシジウム症の治療、牛のケトosisや鼓脹症の管理に使用
7 される。、牛及び羊の成長促進を目的とした飼料添加物としても使用される。
8 モネンシンはヒト用医薬品としては使用されていない。

9 日本では、モネンシンナトリウムが飼料添加物として指定されており、牛、
10 鶏及びうずらに使用されている。

11 なお、モネンシンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定さ
12 れている。

13 (参照 8-4 : JECFA TRS p56、参照 1 : EMEA 1,2)

15 II. 安全性に係る知見の概要

16 本評価書では、JECFA、EMEA、EFSA レポート、飼料添加物の指定時の試
17 験成績等の抄録等をもとに、モネンシンの毒性に関する主な知見を整理した。

19 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）

20 （1）薬物動態試験（ラット、牛及び羊）

21 ラット及び牛について ¹⁴C 標識モネンシンの経口投与による薬物動態を調
22 べた。

23 モネンシンは迅速急速に吸収され、主に肝臓で代謝される。吸収後モネン
24 シン及び代謝物は主に胆汁に排泄され、ラット及び牛においては、経口投与
25 量のそれぞれ約 40%及び 35%に相当した。経口投与では、放射活性の大部
26 分が糞中から回収され、尿中排泄は無視できる程低かった度であった。

27 (参照 2 : EMEA 5)

29 吸収は単胃動物の方が複胃反芻動物（牛又は羊）より大きく、複胃反芻動
30 物では投与量の約 50%が吸収された。

31 (参照 3 : JECFA 2.1.1、p95)

33 （2）薬物動態試験（ラット）

34 体外胆管カニューレを装着したラット（Wistar 系、雌雄各 3 匹/群）に ¹⁴C
35 標識モネンシンを経口投与（雄：5及び 40 mg/kg 体重、雌：2及び 16 mg/kg
36 体重）し吸収を調べた。

37 投与後 72 時間の胆汁中の放射活性回収率は、投与量に依存せず、雄では

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

1 32.8%～48.6 %、雌では 30.7%～53.2 %であった。

2 (参照 3 :JECFA 2.1.1.a、p95)

3
4 ラット (Wistar 系、雌雄各 5 匹/群) に ^{14}C 標識モネンシンナトリウムを
5 4 時間又は 24 時間強制経口投与 (雌 4、16 mg/kg 体重、雄 5、20 mg/kg 体
6 重) した。

7 投与 4 時間後、雌雄ともに調べた全ての組織から放射活性が検出され、肝
8 臓、十二指腸、空腸、回腸及び結腸中の濃度は血清中よりも 10 倍以上高い
9 濃度であった。4 mg/kg 体重投与群の雌では副腎にも高い放射活性の上昇が
10 見られた。血清及び組織中の放射活性は 24 時間までに有意に低下したが、
11 全例でのラットにおいて肝臓、回腸、結腸中の濃度は血清に比べて 10 倍以
12 上高かった。20 mg/kg 体重投与群の雄の十二指腸及び空腸、4 mg/kg 体重投
13 与群の雌の副腎、下垂体、甲状腺及び空腸、16 mg/kg 体重投与群の雌の副腎、
14 十二指腸及び空腸でも 24 時間目に 10 倍以上高い濃度の ^{14}C 標識モネンシン
15 が観察された。投与量の大部分を蓄積するような組織は見られなかった。

16 (参照 3 :JECFA,2.1.1a、p95)

17
18 ラット (Harlan 系、雄) に ^{14}C 標識モネンシン (2.15 mg/匹) を単回強制
19 経口投与した。非標識モネンシンを ^{14}C 標識モネンシンの投与前 13 日間
20 及び投与後 12 日間混餌投与 (100 ppm (10 mg/kg 体重/日に相当)) した。

21 放射活性は、 ^{14}C 標識モネンシン投与後 3 日間、糞便中に検出され、回収
22 率は 91.47 %であった。投与量の 0.48 %のみが尿中に回収され、尿中の放射
23 活性が検出されたのは投与後 1 日のみであった。

24 (参照 3 :JECFA 2.1.1.a、p96)

25
26 ラット (Wistar 系、雌雄各 5 匹/群) に ^{14}C 標識モネンシンを単回強制経
27 口投与 (雄 5、10、20 及び 40 mg/kg 体重、雌 2、4、8 及び 16 mg/kg 体重)
28 した。

29 投与後 72 時間の放射性モネンシンの排泄は用量非依存的で、雄で 84.7～
30 88.9 %、雌で 71.8～88.2 %であった。雄では、83.6～87.4 %が糞中に、1.0
31 ～1.6 %が尿中に排泄され、雌では、70.8～87.2 %が糞中に、1.0～1.3 %が尿
32 中に排泄された。高用量投与の 2 群の 24 時間及び 48 時間の時点におけるモ
33 ネンシンの尿中排泄率は有意に低く、これは、それらの群で観察された毒性
34 に起因すると考えられた。

35 (参照 3 :JECFA 2.1.1.a、p96)

36 37 (3) 薬物動態試験 (イヌ)

38 ^{14}C 標識モネンシンナトリウムを経口投与 (1 mg/kg 体重) したイヌの血
39 液サンプルについて、四塩化炭素抽出及びシンチレーションカウンタにより

1 分析した。

2 ¹⁴C 標識モネンシンナトリウムは速やかに吸収され、投与 15 分後に~~血中~~
3 C_{max} (0.056 mg/L) に達した。投与 3 時間までに放射活性は 0.01 mg/L 以
4 下にまで急速に低下した。

5 (参照 3:JECFA 2.1.1.b)

6
7 イヌに ¹⁴C 標識モネンシンを静脈内投与（投与量不明）した。

8 放射活性は、主として糞中に回収された。糞中の放射活性の分画は、約 6 %
9 が未変化体のモネンシンで、残りは代謝されたものであったことから、迅速
10 な胆汁排泄が主要排泄経路であることが間接的に示された。

11 (参照 3:JECFA,2.1.1.b)

12 13 (4) 薬物動態試験（牛）

14 胆管カニューレが挿入された子牛（Shorthorn 種（雄 1 頭）、Angus 種（雌
15 1 頭）、3 ヶ月齢）に ¹⁴C 標識モネンシンナトリウムをカプセルで単回経口投
16 与（10 mg/kg 体重）した。

17 子牛の吸収率は投与量の 36～40 %と計算され、吸収された放射活性の大
18 部分は胆汁中に回収された。放射活性の主要排泄経路は糞中で、尿中への排
19 泄は少量であった。

20 (参照 3:JECFA 2.1.1.d)

21
22 挿管された牛（3 頭）へのモネンシンの第一胃内投与（60 mg/kg 体重）で
23 は、最終的に 3 例ともに投与により死亡したが、半定量オートラジオグラフ
24 により測定した血漿中濃度は 0.02 mg/L 以下の結果であった。

25
26 モネンシンを経口投与（30 mg/kg 体重）した子牛（去勢雄）では、血漿
27 中にモネンシンは実質的に検出されなかった（検出限界約 0.05 mg/L）。

28
29 子牛（去勢雄、6 頭）へのモネンシンを静脈内投与（0.15 mg/kg 体重）に
30 おいて、血清中モネンシン濃度は急激に低下し、投与 1 時間後の血清中には
31 モネンシンは検出されなかった。

32 (参照 3:JECFA 2.1.1.d)

33
34 牛（去勢雄、体重 260 kg）に非標識モネンシンを 15 日間混餌投与（300 mg/
35 頭）した後、¹⁴C 標識モネンシンを 299.8 mg 含有するカプセルを強制経口投
36 与した。カプセル投与後、14 日間非標識モネンシン含有飼料に戻し、糞及び
37 尿中への放射活性の排泄を測定した。

38 放射活性の 93.7 %が 7 日以内に糞便中に回収され、尿中には放射活性は検
39 出されなかった。

1 本試験は、牛（Black Angus 種、去勢雄、2 頭）を用いて反復実施された
2 が、投与量の 88～102 %が 8～11 日以内に糞中に回収され、尿中には放射活
3 性は見られなかった。

4 (参照 3 :JECFA 2.1.1.d)

5
6 牛（Black Angus 種、去勢雄、3 頭）に非標識モネンシンを 4 週間混餌投
7 与（300 mg）し、14 日目に ¹⁴C 標識モネンシン 300 mg（1 mg/kg 体重相当）
8 をカプセルで単回経口投与した。

9 放射活性の 88%～102 %が 7～11 日以内に糞中に回収された。尿中には放
10 射活性は検出されなかった。

11 (参照 3 :JECFA,2.1.1.d)

12
13 子牛に ¹⁴C 標識モネンシンをゼラチンカプセルにより単回経口投与（10
14 mg/kg 体重）した試験において、投与放射活性の約 35 %（雄）及び 37 %（雌）
15 が胆汁中に回収され、主要排泄経路は糞中であった。追加の試験において、
16 モネンシン及びモネンシンの代謝物は血漿、肝臓及び乳に検出され、経口投
17 与後にモネンシンが吸収されることが示された。

18 (参照 8-4 :JECFA TRS p65)

19
20 牛において、休薬 0 時点における放射活性残留は、肝臓で最高であり、飼
21 料中濃度 33～44 ppm の混餌投与における残留濃度は 0.21～0.59 mg/kg の
22 範囲であった。他の組織中の総残留物については非常に低い低濃度か、又は
23 検出されなかった。

24 (参照 8-4 :JECFA TRS p65)

25 26 (5) 薬物動態試験（羊）

27 子羊（去勢雄 1 頭）に非標識モネンシンを 4 週間混餌投与（50 mg/kg 体
28 重/日）し、14 日目に ¹⁴C 標識モネンシン含有カプセル 2 個を経口投与（50mg/
29 頭）した。

30 投与した放射活性の 101.96 %が 9 日以内に糞中に回収され、尿中には放
31 射活性は検出されなかった。

32 (参照 3 :JECFA,2.1.1.e)

33
34 子羊（肥育仕上げ期、3 頭/群）に ¹⁴C 標識モネンシン含有カプセルを 3、
35 5 又は 7 日間投与（飼料中濃度 16.5 ppm 相当量）した。

36 最終投与 12 時間後において肝臓中に 0.20～0.35 mg/kg の放射活性濃度が
37 検出されたが、腎臓、脂肪及び筋肉中の濃度は、0.027 mg/kg 未満であった。
38 糞中が主要な排泄経路であった。

39 (参照 3 :JECFA 2.1.1.e)

1
2 (6) 薬物動態試験 (豚)

3 豚 (去勢雄、1 頭、体重 54.5 kg) を 50 mg/kg の非標識モネンシン含有飼
4 料で 2 週間馴化し、その後 ^{14}C 標識モネンシン 5.23 mg を含有するカプセル
5 を投与 (0.1 mg/kg 体重相当) した。標識モネンシン投与後 13 日間、尿及び
6 糞を採取した。

7 回収された放射活性は投与量の 54.87 % で、糞中 53.89 % 及び尿中 0.98 %
8 であった。排泄は迅速で、糞中の ^{14}C の 92 % が 3 日で回収された。本試験に
9 おける放射活性の非定量的な回収の理由は不明であった。

10 (参照 3 :JECFA 2.1.1.f)

11
12 豚 (去勢雄、1 頭、体重 50.5 kg) を 50 mg/kg のモネンシンナトリウム含
13 有飼料で不特定期間馴化し、その後 ^{14}C 標識モネンシン 10.4 mg 含有カプセル
14 を投与 (0.2 mg/kg 体重相当) した。標識モネンシン投与後 10 日間、尿及
15 び糞を毎日採取した。

16 10 日間に投与放射活性の 78.14 % が回収され、糞中 75.04 % 及び尿中
17 3.10 % であった。尿中の ^{14}C の大部分は、投与後最初の 2.5 日以内に回収さ
18 れ、糞中の ^{14}C のほとんどは最初の 3.5 日間に検出された。

19 (参照 3 :JECFA 2.1.1.f)

20
21 (7) 薬物動態試験 (羊、山羊及び豚)

22 羊、山羊及び豚のデータも利用可能である。やはり、モネンシンは大部分
23 が糞中に速やかに排泄される。代謝プロファイルはすべての動物種において
24 質的に類似している。すべての動物種において数種類の代謝物が同定された
25 が、いずれも総残留の 10 % 未満であった。

26 (参照 8-4 :JECFA TRS p65)

27
28
29 (8) 薬物動態試験 (鶏及び七面鳥)

30 鶏 (白色レグホン種、雄 10 羽、雌 2 羽) に ^{14}C 標識モネンシンをゼラチ
31 ンカプセルで単回経口投与 (2.6~100 mg/羽) した。

32 投与した ^{14}C 標識モネンシンの 11%~31 % が吸収された。主な排泄経路は
33 糞中で、尿及び呼気中への排泄は少なかった。

34 (参照 3 :JECFA 2.1.1.c, p96)

35
36 鶏 (6 羽) に ^3H 標識モネンシンナトリウムを 2 日間混餌投与 (121 ppm)
37 した。

38 放射活性の 52~73 % のみが回収され、このうち 97 % が糞中であつた。放
39 射活性の回収率が低かつた理由は不明であつた。

1 (参照 3 :JECFA 2.1.1.c、 p97、 line1-4)

2
3 鶏（ブロイラー、雄）に非標識モネンシンナトリウムを 15 日間混餌投与
4 (110 ppm) し、続いて ¹⁴C 標識モネンシン (7.4 mg) 含有カプセルを単回
5 投与した。

6 放射活性の 75 %が 3 日以内に排泄物中に回収され、6 日以内では 90 %、
7 12 日以内では 100 %であった。

8 (参照 3 :JECFA 2.1.1.c、 p97、 line4-9)

9
10 鶏（レグホン種、3羽）にモネンシンナトリウムを 35 日間混餌投与 (120
11 ppm) し、15 日目に ¹⁴C 標識モネンシンナトリウムをカプセルで単回投与 (モ
12 ネンシンの平均飼料中濃度 120 ppm に相当する用量) した。

13 糞中に回収された放射活性は、3 日以内に 75 %以上、試験終了までに合計
14 85~101 %が回収された。

15 (参照 3 :JECFA 2.1.1.、 p97、 line9-14)

16
17 放射標識モネンシンは、鶏において速やかに排泄され、投与量の約 75 %
18 が投与 3 日以内に排泄物中に消失した。

19 静脈内投与後の T_{1/2} は 2.11~5.55 時間と算出された。強制経口投与後の生
20 物学的利用率は約 65 %で、血清タンパク結合率は約 23 %であった。

21
22 七面鳥では、吸収は鶏と同様であり、T_{1/2} は 1.4~1.6 時間と報告されている。

23 (参照 8-4 :JECFA TRS p65)

24 25 (9) 代謝試験

26 モネンシンは肝臓で代謝され、ラット、イヌ、牛、馬、豚、羊、鶏及び七
27 面鳥の肝臓、胆汁及び糞中において 50 以上の代謝物が検出される。多くの
28 動物種（ラット、イヌ、豚、鶏及び七面鳥）では未変化体として排泄される
29 モネンシンは 10 %未満であるが、子牛における試験では、糞中の ¹⁴C の 50
30 ~68 %が代謝されていないモネンシンであったことが示された。

31 このモネンシンの代謝の違いは動物種により吸収が異なる結果であるか
32 もしれない。HPLC 分析による基質の消失率の測定により推定されるモネン
33 シンの 総マイクロソーム代謝肝マイクロソームを用いた総代謝量は、牛において
34 最高で、ラット、豚及び鶏で中程度、馬で最低であった。代謝物のパターン
35 は、実験動物と非実験動物とで量的には異なるが質的には類似している。代
36 謝プロファイル上、単一で優位を占めるような代謝物は存在しない。

37
38 モネンシンの代謝物は主にメトキシ基の O-脱メチル化及び/又はイオノフ
39 オア骨格のいくつかの位置の水酸化によって生じる。これまでのところ、モ

1 ネンシンのフラグメンテーションや抱合は確認されていない。活性を調べる
2 ために十分な量のモネンシンの代謝物を得るのは困難であるが、モネンシン
3 の製造の際の副生成物である *O*-脱メチルモネンシンを含むラットの肝ミク
4 ロソームにおいて生成する 4 つの代謝物が試験されている。その結果、これ
5 らの代謝物の抗菌作用、抗コクシジウム作用、細胞毒性、強心作用及びイオ
6 ノフォア作用の活性は少なくとも 10~20 倍低く、代謝によりモネンシンの
7 生物学的活性の大部分が除去されることが示された。

8
9 フェノバルビタール処置ラットのミクロソームにおけるモネンシンの *O*-
10 脱メチル化は、未処置ラットに比べて強く、NADPH の~~低下還元~~に依存して
11 いることから、モネンシンはチトクロム P450 (CYP) の基質であることが
12 示唆された。

13
14 CYP3A の化学的誘導物質により処理したラット肝ミクロソームにおいて、
15 モネンシンの *O*-脱メチル化が有意に増加することから、モネンシンの酸化
16 的な代謝は少なくとも部分的に CYP3A により生じると思われる。ラットにお
17 いてモネンシンの代謝は他の CYP3A の基質の存在下で有意に減少すること
18 から、モネンシンと他の CYP3A の基質との間での競合作用が、いくつかの
19 家畜において発生したモネンシンと他の化学療法物質の同時投与による中毒
20 事故の説明となると推測される。

21
22 ヒト肝ミクロソームにおけるモネンシンナトリウムの代謝が馬及びイヌ
23 のミクロソームにおける代謝と比較された。多数のドナー（白人、ヒスパニ
24 ック系及びアフリカ系アメリカ人の男女、15~66 歳）からプールしたヒト~~肝~~
25 ミクロソーム試料、プールしたイヌ~~肝~~ミクロソーム試料及び 1 頭の馬~~肝~~ミク
26 ロソーム試料を NADPH の存在下又は非存在下で 0.5、1 及び 10 µg/mL のモ
27 ネンシン濃度で~~培養インキュベート~~し、LC/MS 分析により 0、5、10、20、
28 40 及び 60 分における代謝プロファイルを調べた。すべての動物種において、
29 モネンシンは一次速度式に従って代謝され、代謝は 60 分までに 93~99 %と
30 迅速であった。ヒトにおけるモネンシンの代謝回転は、イヌと類似しており、
31 馬では、イヌ及びヒトのわずか 10 %であった。

32 (参照 3 :JECFA 2.1.2)

33 34 2. 残留試験

35 経口投与されたモネンシンの動態については、多くの動物種において試験さ
36 れている。

37 多種の動物種におけるデータはモネンシンが迅速に代謝されることを示して
38 いる。モネンシン及びモネンシンの代謝物は、通常、総残留物の 10 %未満と少
39 ない部分を占める。モネンシン及びモネンシンの代謝物は糞、尿、肝臓、胆汁、

1 血漿及び牛乳中に認められる。

2

3 (1) 残留試験 (牛)

4 牛 (5 頭) に ^{14}C 標識モネンシンを 9.5 日間にわたって 1 日 2 回経口投与
5 (第一胃フィステル経由のゼラチンカプセル投与、 0.9 mg/kg 体重) し、組
6 織及び乳汁中残留を調べた。 ^{14}C 標識モネンシン投与量は、 $918\sim 1,125 \text{ mg/}$
7 頭/日に相当し、徐放化製剤による 1 日投与量の 3 倍である。搾乳は約 12 時
8 間ごとに 1 日 2 回行い、最終投与の 6 時間後の乳汁及び組織中総放射活性を
9 LSC により調べた。さらに、乳汁、肝臓及び腎臓については未変化体モネン
10 シン A を HPLC で、乳汁及び肝臓については未変化体モネンシン A 及び主
11 要代謝物を LC/MS で分析した。

12 腎臓、筋肉及び脂肪中の放射活性は、低すぎたため代謝物を同定すること
13 ができなかった。乳汁中の総残留量は、投与 5 日で定常状態に達した (平均
14 濃度範囲 $43\sim 48 \text{ }\mu\text{g/kg}$)。定常状態時の乳汁中の未変化体モネンシン濃度は
15 HPLC の定量限界 ($5 \text{ }\mu\text{g/kg}$) 未満であった。乳汁抽出物の質量分析により、
16 モネンシン及び代謝物 M6 (脱メチル化ケト誘導体、脱カルボキシ化物)
17 が同定された。モネンシンは、乳汁中の総放射活性の約 2 %を示した。乳汁
18 中の総放射活性の約 26.5 %は内因性の脂肪酸に取り込まれていた。

19 採取された組織のうち、平均総残留が最も高かったのは肝臓($1,280 \text{ }\mu\text{g/kg}$)
20 で、続いて腎臓($70 \text{ }\mu\text{g/kg}$)、脂肪($20 \text{ }\mu\text{g/kg}$)、筋肉(検出限界 $20 \text{ }\mu\text{g/kg}$ 未満)
21 であった。肝臓及び腎臓中の未変化体のモネンシン濃度は HPLC の定量限界
22 $25 \text{ }\mu\text{g/kg}$ 未満であった。

23 肝臓抽出物の LC/MS 分析により、モネンシン並びに代謝物 M1 (脱メチル
24 化及び水酸化誘導体)、M2 (脱メチル化及び水酸化誘導体にさらに E 環の水
25 酸化を伴う。) 及び M6 が同定され、それぞれ総放射活性 (抽出可能な放射活
26 性の約 75 %) の約 6.8%、4.5%、4.5%及び 18 %であった。組織及び乳汁中
27 の大部分の代謝物はモネンシンの極性誘導体で未同定であると報告された。

28 (参照 2:EMEA,16)

29

30 去勢雄牛及び未経産雌牛に ^{14}C 標識モネンシンを $0.76\sim 1.4 \text{ mg/kg}$ 体重/
31 日及び 0.83 mg/kg 体重/日 ($300\sim 330 \text{ mg/頭}$) で 5 日間又は 2 日間ゼラチン
32 カプセルで経口投与した。

33 投与 12 時間後の総残留量の結果は、上記の本試験で得られたものと質的
34 に同様で、肝臓で最も高く、脂肪で最も低かった。

35 TLC/微生物学的分析法により定量された未変化体モネンシンは、肝臓中の
36 総残留量の 3~6 %であった。

37 (参照 2:EMEA,16)

38

39 乳牛 (6 頭) に 22 日間徐放化カプセル 2 個を投与した。薬物放出速度は、

1 408.5～469.9 mg/日であった。同時に、モネンシンを混餌投与（飼料中濃度
2 36 ppm、1536.8～1803.7 mg/頭/日相当（飼料添加物としての1日推奨用量
3 の4～5倍相当）した。投与期間中の0日、15日及び22日に搾乳した。22
4 日目（休薬期間0日）に肝臓及び腎臓を採取した。乳汁及び組織中のモネン
5 シンAをHPLCにより測定した。

6 乳汁中モネンシンAの濃度は、全ての試料で定量限界5 µg/kg未満であ
7 った。4頭の肝臓ではモネンシンAが検出され、55.1µg/kg、69.6µg/kg、
8 45.8µg/kg及び84.5 µg/kgであった。腎臓中モネンシンA濃度は定量限界25
9 µg/kg未満であった。

10 (参照2:EMEA,17)

11
12 泌乳牛（16頭）に最大治療用量のモネンシンを7日間連続経口投与（0.9
13 mg/kg体重/日、ゼラチンカプセルにより0.45 mg/kg体重を約12時間間
14 隔で1日2回）した。最終投与6、12及び24時間後に各4頭から肝臓、腎
15 臓、筋肉及び脂肪を採取した。投与前並びに最終投与後6、12及び24時間
16 の3回の搾乳時に8頭から乳汁を採取した。組織及び乳汁中のモネンシンA
17 濃度をHPLC/MS/MSで調べた。定量限界は、組織中1 µg/kg、乳汁中0.25
18 µg/kgであった。

19 モネンシンAは組織及び乳汁中にごく低濃度で検出されたのみであった。
20 最高濃度は肝臓で見られ、最高値は10.46 µg/kg（6時間）、6.70 µg/kg（12
21 時間）及び5.43 µg/kg（24時間）であった。続いて、脂肪が5.24 µg/kg（6
22 時間）及び1.41 µg/kg（12時間）、腎臓1.03 µg/kg（6時間、1サンプル）で
23 あった。投与12時間後の腎臓及び24時間後の脂肪中のモネンシンA濃度は
24 全てのサンプルで定量限界未満であった。筋肉ではいずれの時点においても
25 モネンシンは検出されなかった。

26 乳汁中には2回目の搾乳までごく低濃度の未変化体モネンシンが検出され、
27 1回目の搾乳時には0.54 µg/kg～定量限界未満、2回目の搾乳時には0.32
28 µg/kg～定量限界未満であった。

29 (参照2:EMEA,18)

30
31 牛（3頭）に¹⁴C標識モネンシン330 mg含有カプセルを5日間連続投与
32 し、最終投与12時間後に組織を採取した。

33 肝臓で、最も高い濃度（0.2～0.4 mg/kg）の放射活性残留が検出され、筋
34 肉、脂肪、腎臓及び心臓では0.021 mg/kg未満であった。

35 (参照3:JECFA,2.1.1.d)

36
37 未経産牛及び去勢牛（ヘレフォード、体重365～464 kg）に¹⁴C標識モネ
38 ンシン300 mgを2日間（試験①）又は1回当たり150～165 mg（飼料中濃
39 度33 ppm相当）を朝夕5日間（試験②）投与し、最終投与12時間後にと

1 殺した。

2 試験①では、放射活性の検出限界は 0.02~0.05 mg/kg で、筋肉、腎臓、
3 脂肪、心臓、肺、脾臓及び血液には検出されず、肝臓のみに 0.59 mg/kg が
4 検出されたが、モネンシンはこのうち 2~3 %に過ぎないと考えられた。

5 試験②では、肝臓中の総放射活性は、3 頭について 0.214~0.425 mg/kg
6 で、このうちモネンシンは 0.005~0.015 mg/kg であった。他の組織では有
7 意な放射活性は測定されなかった。

8 (参照6-7:イーライリリー、p17)

10 (2) 残留試験 (羊、山羊)

11 子羊に放射標識モネンシンを 3、5 又は 7 日間混餌投与 (飼料中濃度 16.5
12 ppm) した。

13 休薬 12 時間における肝臓中の平均残留放射活性濃度は 0.20~0.36 mg/kg
14 で、未変化体モネンシン濃度は 0.05 mg/kg 未満であった。他の組織中放射
15 活性濃度は、いずれも 0.027 mg/kg 未満であった。

16
17 子羊に非標識モネンシンを 118 日間混餌投与 (飼料中濃度 0、11、22 及び
18 33 ppm) し、休薬 0、24 及び 48 時間における残留を調べた。

19 残留は休薬 0 (0.05~0.1 mg/kg) 及び 24 時間 (定量限界 (0.05 mg/kg)
20 未満) の肝臓にのみ検出され、筋肉、脂肪及び腎臓では検出されなかった。

21
22 山羊に非標識モネンシンを混餌投与 (飼料中濃度 0、22 及び
23 33 ppm) し、休薬 0 及び 5 日における残留を調べた。

24 残留は被験物質投与群の休薬 0 日の肝臓にのみ検出され、1 サンプルのみ
25 が定量限界 (0.04 mg/kg) 以上であった。休薬 5 日のサンプルではモネン
26 シンは検出されなかった。

(参照8-4:JECFA TRS p67)

28 (3) 残留試験 (豚)

29 豚 (6 頭) に ¹⁴C 標識モネンシンナトリウムを 5 日間混餌投与 (飼料中濃
30 度 110 ppm) した。

31 最終投与 6 時間後に放射活性が最も高かったのは肝臓(2.5 mg/kg)で、次に
32 腎臓(0.17 mg/kg)であった。脂肪及び筋肉は 0.045 mg/kg 未満であった。

33
34 豚に放射標識モネンシンを混餌投与 (飼料中濃度 55 ppm) した。

35 いずれの休薬時点においても肝臓で最高の放射活性濃度が測定された。休
36 薬 0 日の肝臓中濃度は雄で 1.67 mg/kg、雌で 1.20 mg/kg であった。その他
37 の組織の総放射活性濃度は非常に低かった。

38
39 豚に放射標識モネンシンを 2.5 日間経口投与 (飼料中濃度 50 ppm 相当)

1 した。最終投与 4 時間後では肝臓に最高の総放射活性 (1.0~1.4 mg/kg) が
2 検出された。他の組織の残留濃度は低かった。

3
4 豚 (6 頭) に放射標識モネンシンを 5 日間混餌投与 (飼料中濃度 110 ppm)
5 し、休薬 6 時間、3 及び 5 日に組織を採取した。

6 休薬 6 時間における肝臓中濃度は 2.3 mg/kg で、休薬 5 日には 0.44 mg/kg
7 まで減少した。腎臓では休薬 6 時間の 0.17 mg/kg から休薬 5 日には 0.05
8 mg/kg まで減少した。その他の組織の濃度は一様に低く、0.05 mg/kg 未満で
9 あった。モネンシンは、いずれの時点の組織でもバイオオートグラフ イ (検
10 出限界 0.025~0.050 mg/kg) 及び HPLC (検出限界 0.005 mg/kg) による分
11 析では検出されなかった。

12
13 豚を用いた非標識モネンシンの混餌投与 (飼料中濃度 100 ppm) 試験にお
14 いて、バイオオートグラフ イ (検出限界: 筋肉 0.05 mg/kg、肝臓、腎臓及
15 び脂肪 0.025 mg/kg) による測定では、いずれの組織にもモネンシンは検出
16 されなかった。

17 (参照 8-4:JECFA TRS p66~67)

20 (4) 残留試験 (鶏)

21 鶏 (雌雄各 3 羽/時点) に ¹⁴C 標識モネンシンナトリウムを 6 日間混餌投与
22 (飼料中濃度 125 ppm) し、休薬 5 日までの組織中残留を調べた (表 1)。

23 表 1 ¹⁴C モネンシンナトリウム (飼料中濃度 125 ppm) 6 日間混餌投与後の
24 鶏における組織中総残留濃度
25

休薬期間 (日)	残留濃度 (mg/kg)			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.94	0.2	0.06	0.29
1	0.47	0.14	0.05	0.17
3	0.27	0.09	0.05	0.23
5	0.14	0.05	0.04	0.17

26 定量限界: 0.025 mg/kg

27 (参照 4-5:EFSA 3.5, p26-27)

28
29 鶏 (ブロイラー) に ¹⁴C 標識モネンシンナトリウム (飼料中濃度 120 ppm)
30 を 4 日間 (雄 2 羽、雌 3 羽) 又は 6 日間 (雌雄各 3 羽) 混餌投与した。

31 休薬 6 時間後、放射活性が肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚中に検出され、最高
32 値は肝臓中 (0.5 mg/kg) に検出された。筋肉には放射活性は検出されなかつ
33 た。

34 (参照 3:JECFA,2.1.1.c)

1 鶏（雄、5羽/群）にモネンシン製剤を推奨用量（飼料中濃度 120 ppm）で
2 生存期間を通じて投与し、休薬 0、1、2 及び 3 日後の組織中濃度を定量的
3 TLC を用いて調べた。検出限界は、脂肪及びその他の組織（肝臓、腎臓及び
4 筋肉）で、それぞれ 0.01 及び 0.0125 mg/kg であった。

5 残留濃度は脂肪で最も高く、次に肝臓であった。休薬 1 日後には、脂肪以
6 外の組織ではモネンシンは検出されず、2 日後にはいずれの組織からも検出
7 されなかった(表 2)。

8
9 表 2 モネンシン製剤の混餌投与（飼料中濃度 120 ppm）後の鶏における組織中
10 残留濃度

休薬期間 (日)	残留濃度 (mg/kg)			
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
0	0.039	0.014	0.029	0.110
1	<LOD	<LOD	<LOD	0.017
2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

11 LOD（検出限界：脂肪 0.01 mg/kg、その他の組織 0.0125 mg/kg）

12 (参照 4-5:EFSA 2004,3.5)

13
14 鶏（316 日齢）にモネンシンを 42 日間混餌投与（飼料中濃度 80 ppm）し、
15 3 週目（15～21 日目）に採取した卵中の残留を調べた。

16 全ての卵に残留が見られたが、濃度は 0.05 mg/kg 以下（定量限界 0.025
17 mg/kg）で、この期間中に増加は見られなかった。

18 (参照 4-5:EFSA 2004,3.5)

19
20 鶏（雌 0 日齢）にモネンシンを 40 日間は飼料中濃度 120 ppm で、続く
21 42 日間は 100 ppm で、最後に、産卵が始まる 140 日齢(20 週)までは 80 ppm
22 で混餌投与した。休薬の 1 日前から投与 6 日後（139～146 日齢）まで卵を
23 採取した。

24 休薬 5 日までは、ごく少数の卵に限り 0.05 mg/kg 以下の残留が認められ
25 た。

26 (参照 4-5:EFSA,2004,3.5)

27
28 鶏（雌雄各 3 羽）にモネンシン製剤を 35 日間混餌投与（飼料中濃度 125
29 ppm）し、組織中残留を LS/MS/MS により測定した(検出限界 0.006 mg/kg)。

30 投与期間終了時(休薬 0 日)に最も高い残留濃度を示したのは皮膚/脂肪で、
31 次に腎臓、肝臓、筋肉であった。休薬 1 日後には、皮膚/脂肪にのみ残留が検
32 出された。(表 3)

表 3 モネンシン製剤の 35 日間混餌投与(飼料中濃度 125 ppm)後の
鶏における組織中残留濃度

休薬期間 (日)	残留濃度 (mg/kg) ^a			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.027	0.058	0.010	0.313
1	< LOD ^b	< LOD	< LOD	0.145
2	< LOD	< LOD	< LOD	0.055
4	< LOD	< LOD	< LOD	0.031

a 6羽 (雌雄各 3羽) の平均値

b LOD (検出限界) : 0.006 mg/kg

(参照 5-6 : EFSA 2005, 3.6, p27/53)

(5) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥にモネンシン製剤を 84 日間混餌投与 (飼料中濃度 100 ppm) し、組織中残留を LS/MS/MS により測定した (検出限界 0.006 mg/kg)。結果を表 4 に示した。

七面鳥の組織中残留濃度は、鶏より低かったが、皮膚/脂肪は例外であり、その異常な値のため結論を出すことはできなかった。(表 4)

表 4 モネンシン製剤の 84 日間混餌投与(飼料中濃度 100 ppm)後の
七面鳥における組織中残留濃度

休薬期間 (日)	残留濃度 (mg/kg) ^a			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.003	0.008	< 0.008	0.186
1	< LOD ^b	< LOD	0.009	0.670
2	< LOD	< LOD	< LOD	0.064
4	< LOD	< LOD	< LOD	0.136

a 6羽 (雌雄各 3羽) の平均値

b LOD (検出限界) : 0.006 mg/kg

(参照 5-6 : EFSA 2005, 3.6, p27~28/53)

七面鳥に ¹⁴C 標識モネンシンナトリウムを 5 日間混餌投与(飼料中濃度 110 ppm) し、休薬 6 時間 (実質上の休薬 0 日) の組織中残留を調べた。

肝臓、腎臓及び筋肉中の残留濃度は上記の鶏の場合 (表 1) と同様であったが、脂肪及び皮膚/脂肪中の濃度はかなり低かった。休薬期間に沿った残留物全体に関する動態データは得られていない (表 5)。

表 5 ¹⁴C モネンシンナトリウム 5 日間混餌投与 (飼料中濃度 110 ppm)
後の七面鳥における組織中総残留濃度

休薬期間 (日)	残留濃度 (mg/kg)			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.91	0.16	< 0.025*	0.09

*検出限界値

(参照 4-5 : EFSA 3.5, p26-27)

1 (6) 残留試験 (うずら)

2 うずらにモネンシンを 8 週間混餌投与 (飼料中濃度 80 ppm) し、最終投
3 与後休薬期間なしでの残留を薄層バイオオートグラフ 1 (定量限界 0.04
4 mg/kg) により調べた。

5 モネンシンはいずれの肝臓サンプルからも検出されなかった。

6
7 (7) 残留マーカーについて

8 EMEA は、残留試験の結果からモネンシン A が残留マーカーとして最適で
9 あるとしている。放射標識物質を用いた試験で測定された総残留量に対する
10 残留マーカーの比率は、肝臓で約 6.8 %であった。残留マーカーの濃度が低
11 すぎるため正確な比率を決定することはできないが、すべての組織で一様に
12 5 %というような低い比率であると考えられた。乳汁中の比率は 2.7 %であ
13 った。

14 (参照 2 :EMEA,19)

15
16 3. 遺伝毒性試験

17 モネンシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 6
18 及び 7 に示した。

19
20 表 6 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (参照 3 :JECFA 2.2.4, p106-107)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537, <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	精製モネンシンナトリウム 312.5~5,000 µg/プレート (±S9)	陰性
復帰突然変異試験 (参照 <u>4-5</u> :EFSA 2004,4.4 p35/61)	<i>Salmonella typhimurium</i> G46, TA1535, TA100, TA1537,TA1538, TA98, D3052, C3076 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2uvrA	モネンシン A ナトリウム及び B ナトリウム ; 0.1~1,000 µg/mL (±S9)	陰性
DNA 修復試験 (Rec-assay) (参照 <u>6-7</u> :イーライ リリー p15)	<i>Bacillus subtilis</i> H-17, M-45	—	陰性
染色体異常試験 (参照 <u>4-5</u> :EFSA 2004,4.4 p35-36/61)	CHO細胞(WB _L)	精製モネンシンナトリウム; 25, 50, 100 µg/mL(4時間) (-S9) 50, 80, 100 µg/mL(4時間) (+S9) 5, 10, 25 µg/mL(19時間) (-S9)	陰性 ¹⁾

21 1) 低用量(-S9)並びに中間及び高用量(+S9)の 4 時間で 倍数 2 重染色体増加。19 時間(-S9)では 倍数 2 重
22 染色体増加なし。

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

表7 *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験	対象	用量	結果
小核試験 (参照3:JECFA 2.2.4, p106-107)	ICRマウス (雌雄各5匹/群)	精製モネンシンナトリウム 181.3, 362.5, 725.0 mg/kg、 2日間強制経口投与	陰性

各種遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であったが、*in vitro* 染色体異常試験では、S9非存在下の低用量並びにS9存在下の中間及び高用量の4時間培養において~~倍数2重染色~~体を有する細胞が増加した。S9非存在下では、培養時間を19時間に延長すると~~倍数2重染色~~体は見られなかった。~~倍数2重染色~~体は核内倍加の誘導を示すものであると考えられる。~~が、~~染色体の異数性はがんのリスク増大に関連しているとされているが、通常、染色体の倍数性はがんの発生に関連しているとはされていない。いずれの処理条件においても、染色体異常の増加は示されなかった。本試験によりモネンシンは染色体の損傷を引き起こすことはないことが示され、~~倍数2重染色~~体の数の増加は、がんに至る過程とは関連性がないと結論した考えられた。

(参照2:EMEA 9、参照4.5:EFSA 2004, 4.4)

専門委員による上記文章の修正案

各種遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であったが、*in vitro* 染色体異常試験では、S9非存在下の低用量並びにS9存在下の中間及び高用量の4時間培養において倍数体を有する細胞が増加した。S9非存在下では、培養時間を19時間に延長すると倍数体は見られなかった。倍数体は核内倍加の誘導を示すものであると考えられ、通常、染色体の倍数性はがんの発生に関連していないとされている。いずれの処理条件においても、染色体異常の増加は示されなかった。

以上より、モネンシンは、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。

1
2 **4. 急性毒性試験**

3 各種動物におけるモネンシンナトリウムの急性毒性試験結果を表8に示し
4 た。

5
6 表8 各種動物におけるモネンシンナトリウムの急性毒性試験結果 (LD₅₀)

動物種	モネンシンの形態	投与経路	LD ₅₀ mg/kg (95%信頼限界)
マウス (ICR)	精製物	経口	雄 368.0 (299.2~452.6)
			雌 330.0 (279.7~389.4)
	菌糸体	経口	雄 350.0 (285.7~428.8)
			雌 302.0 (221.6~411.7)
菌糸体	経口	雄 70	
		雌 96	
ラット (Wistar)	精製物	経口	雄 318.0 (265.9~380.3)
			雌 238.0 (159.9~289.2)
	菌糸体	経口	雄 290.4 (237.7~354.6)
			雌 205.1 (171.5~245.2)
菌糸体	経口	雄 40	
		雌 22、24	
ウサギ (NZ albino)	精製物	経口	雌雄 42
アカゲザル	菌糸体	経口	雄 >160 雌 >160
イヌ (Beagle)	精製物	経口	雄 >20 雌 >10
牛	—	経口	22~80
羊	—	経口	約 12
山羊	—	経口	26.4
豚	—	経口	17~50
馬	精製物	経口	2~3
	菌糸体		1.38
鶏	—	経口	130~250
七面鳥	—	経口	346~416

7
8 **専門委員コメント**

9 **7頁1行目との整合のため、精製物→結晶としても問題ないでしょうか。(以下**
10 **同様のご指摘)**

11
12 感受性は、種間で大きく異なるが、試験に供した全ての動物における毒性
13 徴候は類似しており、死亡、食欲不振、自発運動の低下、骨格筋の筋力低下、
14 歩行失調、下痢及び体重増加抑制であった。総じて、雌は雄より感受性が高
15 かった。毒性影響にモネンシンの形態（精製物又は菌糸体）による有意な違
16 いは見られなかった。

17 (参照4.5:EFSA 2004,4.1、4.6、参照2:EMEA4、参照3:JECFA2.2.1

1 p100、参照6-7:イーライリリー、p9~10、別表 1-1、2-2)

2
3 事務局より、マウス、ラットの経皮投与、腹腔内投与の結果について削除
4 しました。

5. 亜急性毒性試験

(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (マウス)

8 B6C3F1 マウス (5~6 週齢、雌雄各 15 匹/群) に菌糸体モネンシンナトリ
9 ウムを 3ヶ月間混餌投与 (0、5.6、11.2、22.5 及び 45 mg/kg 体重/日) し
10 した。体重及び臓器重量の測定並びに血液学、血液生化学及び病理組織学的検
11 査を実施した。

12 用量依存的な体重増加抑制が全投与群に見られた。試験終了時における
13 体重増加の低下抑制率は、5.6 mg/kg 体重/日投与群の雌雄のそれぞれ 27 %
14 及び 21 %から、45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の 99 %までの範囲であった。
15 平均体重も 5.6 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でそれぞれ 5 %及び 8 %から 45
16 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でそれぞれ 29%及び 35 %まで低下した。5.6
17 mg/kg 体重/日投与群の雄の体重及び体重増加量の低下を除き、全ての変化は
18 統計学的に有意であった。

19 雌雄の肝臓、腎臓(副腎を含む)及び心臓の重量、雌の脾臓及び卵巣の重
20 量並びに雄の精巣重量が 11.2 mg/kg 体重/日以上投与群において有意に低下
21 したが、この低下は体重の用量依存的な低下によるものと考えられた。

22 WBC の低下が全投与群の雌及び 11.2 mg/kg 体重/日投与群の雄に観察さ
23 れた。RBC、Hb 及び Ht の低下が 45 mg/kg 体重/日投与群の全例及び 22.5
24 mg/kg 体重/日投与群の多数例で見られた。WBC 及びリンパ球百分率の低下
25 並びに好中球百分率の増加が 11.2 mg/kg 体重/日投与群の雄に見られた。

26 血清 CPK の上昇が 22.5 及び 45 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに 45 mg/kg
27 体重/日投与群の雌で明らかであった。血液学的検査値の変化は、血液生化学
28 的検査値の変化とともに重度な成長への影響に伴う二次的なものと考えられ
29 た。

30 心筋線維の軽度なび慢性空胞化が 45 mg/kg 体重/日投与群の雄 8 例及び雌
31 2 例並びに 5.6 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に見られた。

32 全投与群で体重増加に影響が見られたために、本試験における NOAEL は
33 設定できなかった。

34 (参照 3:JECFA,2.2.2a p101、参照 2:EMEA,6、参照4-
35 5:EFSA,2004,4.2)

(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)

38 ラット(Wistar 系、雌雄各 15 匹/群)に菌糸体モネンシンナトリウムを 90
39 日間混餌投与 (飼料中濃度 50、150 及び 500 ppm : 3~5、5~15 及び

1 39～47 mg/kg 体重/日に相当) した。

2 用量依存的な体重増加抑制が見られ、中用量以上投与群で統計的に有意で
3 あった。雌では雄より影響が重篤であった。

4 高用量群で摂餌量及び食餌効率の両方が低下した。高用量群の死亡率は雌
5 80%、雄 40%であった。

6 血液学的検査により、高用量群の雄で Ht 及び WBC が減少した（雌は生
7 存数が少なかったため統計学的に有効な分析ができなかった。）。

8 血液生化学的検査では有意な BUN、Glu 及び ALT には変化は見られな
9 かった。臓器比重量の変化は顕著ではなく、おそらく全般的な成長の低下に関
10 係すると思われた。

11 病理組織学的検査では、高用量群のみに被験物質に関連した有意な異常が
12 見られた。骨格筋の筋炎、び漫性の変性及び組織球の浸潤を伴う心筋症の変
13 化が見られ、横隔膜筋線維の変性が見られた場合もあった。

14 体重増加への影響に基づき、本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日
15 と考えられた。

16 (参照 4-5: EFSA, 2004, 4.2、参照 6-7: イーライリリー、p11~12、別表 5)

17
18 ラット (Wistar 系、雌雄各 15 匹) に各種形態 (精製物又は 2 重ドラム乾
19 燥、共沸蒸留若しくは気流乾燥した菌糸体) のモネンシナトリウムを 3 ヶ
20 月間混餌投与 (0、2.5、10 及び 20 mg/kg 体重/日) した。

21 2 重ドラム乾燥菌糸体及び共沸蒸留菌糸体 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 4
22 例、気流乾燥菌糸体 20 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び共沸蒸留菌糸体 10
23 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡した。死亡原因は特定できなかったが、
24 被験物質投与との関連性は排除できなかった。

25 体重増加抑制が 10 mg/kg 体重/日 以上の投与群の全例及び菌糸体 2.5
26 mg/kg 体重/日投与群の雌に観察された。

27 摂餌量は、10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群において菌糸体を摂取した雌
28 の方が精製物を摂取した雌より少なかったが、体重増加量は同程度であった。
29 10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雄では、菌糸体投与の方が精製物投与より
30 摂餌量及び体重増加量が少なかった。

31 血液学/血液生化学的検査及び臓器重量に見られた変化は、成長に対する影
32 響の二次的なものであると考えられた。

33 病理組織学的検査により、局所的限局性間質性心筋炎及び心筋変性が確認
34 されたが、対照群との間に発生率の差はなく、モネンシンの形態による差も
35 なかった。横隔膜及び骨格筋の局所的な限局性の変性及び間質性筋炎が対照
36 群と比べ 20 mg/kg 体重/日投与群の雌に高率で生じたが、全体的な発生率及
37 び重症度は低かった。

38 最低用量の 2.5 mg/kg 体重/日投与群で見られた体重増加抑制により、本試
39 験における NOAEL は設定できなかった。

(参照 3 :JECFA,2.2.2b、 p102)

ラット (Wistar 系、4~6 週齢) を用いてモネンシンの精製物と菌糸体の毒性影響の違いを比較した。対照群の雌雄各 25 匹には対照飼料を給餌し、投与群の雌雄各 15 匹には精製又は菌糸体モネンシンナトリウムを 3 ヶ月間混餌投与 (飼料中濃度 50、200 ~~及び~~ 400 ppm : 2.5、10 ~~及び~~ 20 mg/kg 体重/日に相当) した。健康状態及び行動の観察、体重及び臓器重量の測定、血液学/血液生化学的検査、並びに肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。

試験 期間中の死亡は、対照群の雄 1 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 3 例 (精製物投与の 1 例及び菌糸体投与の 2 例) であった。

重度の体重増加抑制が両形態のモネンシン ~~20~~10 mg/kg 体重/日 以上 投与群に観察された。2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に 試験 開始 2 週間で軽度で一過性の体重増加抑制が観察された。10 mg/kg 体重/日以上投与群において、臓器重量の減少が観察されたが、これは体重増加抑制の結果と考えられた。

血液学的検査では、両形態の 20 mg/kg 体重/日投与群の雄で WBC が減少したこと以外、全例で正常であった。

血液生化学的検査の結果、両形態の 20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、T.Bil 及び ALP が増加し、Glu 及び Cre が低下した。10 mg/kg 体重/日投与群の雌にも同様の变化が観察された。全投与群の雌で ALT の低下が見られた。

病理組織学的検査において、両形態の全投与群で、特に雄で、変性、壊死及び単核球の浸潤を伴った心筋線維の散在性の病巣の発生が認められたが、これは有害影響ではなく、対照群と同程度に発生していると結論された。2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌において、軽度で一過性の体重増加抑制が見られ、その上の 10 mg/kg 体重/日投与群では重度で非一過性となったため、本試験の NOAEL は設定できなかった。

(参照 3 :JECFA,2.2.2b、 p103)

ラット (Wistar 系、3 週齢、雌雄各 10 匹/群) に精製モネンシンナトリウムを 3 ヶ月間混餌投与 (飼料中濃度 0、50、100、200 ~~及び~~ 400 ppm : 雄 0、2.62、5.1、11.4 ~~及び~~ 26.1 mg/kg 体重/日、雌 0、3.78、8.08、20.68 ~~及び~~ 33.92 mg/kg 体重/日に相当) した。

400 ppm 群の雄 1 匹 ~~を除いて全てのラットが生き残り~~ が死亡 し、200 及び 400 ppm 群では体重増加量及び食餌効率が有意に低下した。

血液生化学的検査では、200 及び 400ppm 群の雌に 血糖値-Glu の軽度低下、400 ppm 群の雌に ALT の増加傾向が観察された。臓器比重量は、200 及び 400ppm 群の心臓、腎臓等で有意に増加した。

各投与群ともに剖検及び病理組織学的検査では投与に関連すると思われる影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、雄 5.1 mg/kg 体重/日、雌 8.08mg/kg 体重/日

1 と考えられた。

2 (参照6-7:イーライリリー、p11、別表3)

3
4 ラット (Wistar 系、4~6 週齢、雌雄各 15 匹) に菌糸体モネンシンナトリ
5 ウムを 3 ヶ月間混餌投与 (飼料中濃度 0、25、50、80 及び、125 ppm : 雄 0、
6 0.89~2.45、1.83~4.63、3.02~7.71 及び、4.54~12.05 mg/kg 体重/日、雌
7 0、1.30~2.55、2.75~5.83、4.04~12.83 及び、10.17~20.21 mg/kg 体重/
8 日に相当) した。身体的及び行動の変化の観察、成長、摂餌量及び臓器重量
9 の測定、血液学的及び血液生化学的検査、並びに病理組織学的検査を実施し
10 た。

11 全例が試験期間を通じて生存し、外観及び行動は正常であった。

12 平均体重の用量依存的な一過性の減少が 50、80 及び 125 ppm 群の雌に観
13 察され、これらの動物では、試験の最初の 2 週間に体重増加抑制が見られ
14 た。125 ppm 群の雄においても最初の 2 週間に体重増加抑制が見られた。125
15 ppm 群の全例並びに 50 及び 80 ppm 群の雌の摂餌量は試験の最初の 1 週
16 間に減少し、80 ppm 群の雌では 2 週間目及び 3 週間目にも摂餌量が減少し
17 た。

18 血液学的検査及び血液生化学的検査では、被験物質投与に関連する変化は
19 見られなかった。対照群及び投与群の、特に雄において、心臓及び骨格筋に
20 微少な病変が観察されたが、その発生率及び重症度には用量依存性はなかつ
21 た。

22 体重及び摂餌量への影響に基づき、本試験における NOAEL は飼料中濃度
23 25 ppm と考えられた。正確な投与量は、測定した飼料中モネンシンの濃度
24 の幅が広いため特定できなかった。

25 (参照 3 :JECFA,2.2.2b、p102-3)

26 (3) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

27 イヌ (ビーグル種、12~18 ヶ月齢、雌雄各 2 匹/群) に菌糸体モネンシン
28 ナトリウムをカプセルで 91 日間経口投与 (0、5、15 及び、50 mg/kg 体重/
29 日) した。

30
31 50 mg /kg 体重/日投与群の雄 2 例が死亡し、15 mg/kg 体重/日投与群の雄
32 1 例が試験開始 2 週間以内にと殺された。これらの動物の剖検では、筋線
33 維の変性、マクロファージの浸潤及び内臓のうっ血を伴った心臓の筋障害が
34 認められた。

35 15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の被験動物は、頻繁に嘔吐し、体重低下、
36 筋力低下、運動失調、不整脈、痙攣及び散瞳を示した。

37 15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で血清 LDH 及び ALT が一過性に上昇し
38 た以外は血液学及び血液生化学的検査並びに尿検査では全例が正常であった。

39 病理学的検査では、試験終了時点で 15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の

1 雄及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雌において、筋線維のび慢性変性や組織球
2 の浸潤等の横紋筋の変~~性~~化が見られた。

3 全投与群で体重の軽度の低下が観察されたが、その他の影響は見られな
4 かった。

5 毒性影響が最低用量の 5 mg/kg 体重/日で見られたため、本試験の NOAEL
6 は設定できなかつた。

7 (参照 3 :JECFA 2.2.2c、p104)

8
9 イヌ（雑種、年齢不明、雌雄各 2 ~~頭~~匹/群）にモネンシンナトリウムを 90
10 日間カプセルで経口投与（0、2.5、5、11 及び25 mg/kg 体重/日）した。

11 11 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 25 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例が
12 モネンシンの投与により死亡した。

13 25 mg/kg 体重/日投与群の雌に歩行失調、振戦、筋制御の消失及び瞬膜の
14 軽度の弛緩が生じたため、5 日以降は投与を中止した。

15 11 mg/kg 体重/日以下投与群の生残した雌雄には毒性徴候は見られなかつ
16 た。11 mg/kg 体重/日群の血清 ALT の一過性の上昇を除き、全例の血液学的
17 及び血液生化学的検査、尿検査、臓器重量並びに剖検所見は正常であつた。

18 本試験における NOAEL は、5 mg/kg 体重/日と考えられた。

19 (参照 3 :JECFA,2.2.2c p103-104)

22 6. 慢性毒性試験

23 (1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

24 ラット（Wistar 系、雌雄各 60 匹/対照群、雌雄各 45 匹/投与群）に精製モ
25 ネンシンナトリウムを 1 年間混餌投与（0、2.5、12.5 及び25 ppm）した。

26 1 年間に死亡又はと殺したものと 1 年後無作為に抽出して剖検したものの
27 合計を、対照群は雌雄各 25 匹、投与群は雌雄各 20 匹とし各種検査を行った。

28 生存率、体重増加量、摂餌量及び一般状態に投与による影響は認められな
29 かつた。

30 と殺例の血液学及び血液生化学的検査では、投与による影響は認められず、
31 臓器重量では、腎臓及び副腎重量の増加が一部に見られたが用量相関性はな
32 かつた。

33 死亡例及びと殺例の病理組織学的検査では、病変の種類、発生頻度とも対
34 照群と差はなく、最高用量の飼料中濃度 25 ppm まで、投与による影響は認
35 められなかつた。

36 本試験における NOAEL は、最高用量である飼料中濃度 25ppm と考えら
37 れた。

38 (参照 ~~6~~7:イーライリリー、p13)

1 (2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

2 イヌ (ビーグル種、5~6ヶ月齢、雌雄各4頭匹/群)に菌糸体モネンシンナ
3 トリウムを1年間経口投与(0、1.25、2.5、5及び~~7.5~~ mg/kg 体重/日、1
4 日の半量を朝夕2回、カプセル投与)した。摂餌量のデータは報告されな
5 かった。

6 5 mg/kg 体重/日投与群の2例及び7.5 mg/kg 体重/日投与群の4例~~に~~が活
7 動性低下、筋力低下(特に脚部及び頸部)、歩行異常(stilted gait)、起立困
8 難及び食欲不振を示したが、2~3日以内に回復した。

9 2.5、5及び7.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に体重増加抑制が見られ、7.5
10 mg/kg 体重/日投与群については10%を超えていたが、週間平均体重に統計
11 学的に有意な減少は見られなかった。

12 臓器重量はモネンシン投与により変化せず、投与に起因する病理学的変化
13 は見られなかった。

14 5及び7.5 mg/kg 体重/日投与群で投与開始2週間にALT及びCPKの上昇
15 が観察され、数例は~~試験~~試験期間を通じて両酵素活性が~~再期断続~~的に上昇した

16 5 mg/kg 体重/日投与群の雌及び7.5 mg/kg 体重/日投与群の雄でTPが45
17 週目に低下し、5及び7.5 mg/kg 体重/日投与群の雌の血清Caが45週目及び
18 52週目に増加し、これらは投与に関連したものである可能性があると考えら
19 れた。

20 眼科学的検査、血液学的検査、尿検査及び~~心電図(ECG)検査~~の結果には、
21 モネンシン投与に直接関連する変化は観察されなかった。

22 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が見られたことから、本試験
23 におけるNOAELは1.25 mg/kg 体重/日と考えられた。

24 (参照3:JECFA,2.2.2c、p104、参照2:EMEA,6)

27 7. 慢性毒性及び発がん性試験

28 (1) 2年間慢性毒性/発がん性試験 (マウス)

29 マウス(B6C3F1系、5~6週齢、雌雄各60匹/群)に菌糸体モネンシンを
30 2年間混餌投与(0、10、25、75及び~~150~~ ppm:雄0、1.2、3.1、10.2及
31 ~~び~~22.6 mg/kg 体重/日、雌0、1.4、3.5、11.7及び~~25.6~~ mg/kg 体重/日に
32 相当)した。

33 被験物質投与に関連した死亡並びに一般状態及び行動の変化は認められな
34 かった。

35 25 ppm以上の投与群で、体重及び体重増加量が統計学的に有意に減少し
36 た。体重増加抑制のため、複数の臓器重量に及ぼすモネンシンの影響につ
37 て結論を導くことはできなかった。

38 25 ppm以上の投与群の雄では、WBCの統計学的に有意で用量依存的な減
39 少が見られた。

1 150 ppm 群で BUN、Cre、TBil、ALT 及び CPK のごくわずかな増加が見
2 られた。

3 剖検及び病理組織学的検査では、発がん性は認められなかった。

4 体重及び WBC への影響により、本試験における NOAEL は飼料中濃度 10
5 ppm (1.2 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

6 (参照 3 :JECFA,2.2.3a、p105)

8 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット①)

9 ラット (Wistar 系、5~6 週齢、雌雄各 80 匹/群) に精製モネンシナト
10 リウムを 2 年間混餌投与 (25、56 及び 125 ppm : 雄 1.14、2.57 及び 5.91
11 mg/kg 体重/日、雌 1.46、3.43 及び 8.68 mg/kg 体重/日に相当) し、対照群
12 (雌雄各 120 匹) には標準飼料を与えた。した。

13 生存率には、被験物質投与による悪影響は見られなかった。

14 体重及び体重増加量は 125 ppm 群で有意に低下し、56 ppm 群では試験
15 開始から最初の 4 ヶ月間で一過性に低下した。56 及び 125 ppm 群では食餌
16 効率が低下し、125 ppm 群では平均摂餌量が最初の 5 ヶ月間に減少した。

17 被験物質投与による一般状態への影響は観察されず、6、12、18 及び 24
18 ヶ月目の血液学及び血液生化学的検査値には被験物質投与による違いは観察
19 されなかった。12 ヶ月目の尿検査の結果は正常であり、臓器の絶対及び比重量
20 には投与による影響は見られなかった。

21 病理学的検査において、対照群及び被験物質投与群に骨格筋及び心筋の変
22 性及び心筋症がみられたが、被験物質を投与した動物に多く見られるいとい
23 うような傾向はみられなかった。同様に、悪性及び良性腫瘍が対照群及び被
24 験物質投与群に観察されたが、被験物質投与と腫瘍の種類及び重症度の間に
25 関連は見られなかった。発がん性は認められなかった。

26 体重への影響により、本試験における NOAEL は飼料中濃度 25 ppm (1.14
27 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

28 (参照 3 :JECFA,2.2.3b)

30 (3) 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット②)

31 モネンシンに子宮内暴露されたラット (Wistar 系、雌雄各 100 匹/群) に
32 菌糸体モネンシナトリウムをさらに 2 年間混餌投与 (飼料中濃度 0、33、
33 50 及び 80 ppm : 雄 0、1.40、2.18 及び 3.60 mg/kg 体重/日、雌 0、1.72、
34 2.86 及び 5.02 mg/kg 体重/日に相当) した。

35 生存率は、雌雄ともに被験物質投与により用量依存的に増加した。80 ppm
36 群の雌雄全例及び 50 ppm 群の雌において、一過性の体重減少が試験期間
37 の初期に観察された。また、体重増加量の有意な低下が 33 及び 80 ppm 群
38 の雄で最初の 1 週間に、80 ppm 群の雌では最初の 2 週間に見られた。最高
39 用量の 80 ppm 群の雌では、摂餌量が統計学的に有意に増加した。

1 上記の精製モネンシンを用いた試験~~と~~と同様に、血液学及び血液生化学的
2 検査、尿検査並びに臓器重量には、被験物質投与に関連付けられるような違
3 いは観察されず、また、一般状態に毒性徴候は見られなかった。

4 筋肉及び心臓の組織に非腫瘍性病変が観察されたが、発生率及び重症度
5 には、被験物質投与による影響は見られなかった。同様に、悪性及び良性腫瘍
6 の~~潜在期間発生時期~~及び罹患率には、投与群と~~非投与対照~~群の間で違いは見
7 られず、~~なかった。~~発がん性は認められなかった。観察された体重増加抑制
8 は一過性であり 2 年間試験の最初の 2～3 週間に限定されるため、この影響
9 は毒性とは見なされなかった。

10 本試験の NOAEL は最高用量である飼料中濃度 80 ppm (3.60 mg/kg 体重
11 /日に相当) と考えられた。

(参照 3 :JECFA,2.2.3b、p106)

12
13
14
15 ラット (Wistar 系、雌雄各 50 匹/群) に菌糸体モネンシンを 2 年間混餌投
16 与 (飼料中濃度 0、33、50、80 ppm : 雄 0、1.40、2.18、3.60 mg/kg 体重/
17 日、雌 0、1.72、2.86、5.02 mg/kg 体重/日に相当) した。

18 80 ppm 群の雌雄及び 50 ppm 群の雌で体重増加量が低下した。死亡率、
19 臨床症状、摂餌量、血液学及び血液生化学的検査、尿検査、肉眼的病理学検
20 査、臓器重量並びに病理組織学検査 (腫瘍発生を含む) では、投与による影
21 響は見られなかった。

22 本試験における NOAEL は、体重増加抑制に基づき、飼料中濃度 33 ppm
23 (雄 1.40 mg/kg 体重/日、雌 1.72 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

(参照 4-5 :EFSA,2004,4.2)

24
25
26 事務局より：上記試験は、その上の JECFA から引用した試験と同一試験であ
27 ると思われませんが、JECFA と EFSA で体重増加抑制の取扱いが異なり、NOAEL
28 が異なります。この一過性の体重増加抑制の取り扱いについてご意見をお願
29 いいたします。

30 専門委員コメント 1

31 二次評価資料であり、詳細がわからない以上安全な方を採用したほうが
32 いいと思います。

33 専門委員コメント 2

34 33 ppm へ影響は、最初の 1 週間の体重増加量の減少だけなので、この用量を
35 NOAEL としてよいと思います。

1
2 **専門委員コメント3**

3 **3か月間試験や(2)2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット)で同等あるいはより低い用量での体重増加抑制を採用していることから、この試験でも**
4 **NOAELの要件とする方が自然な気がします。**
5
6
7

8 (4) 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット③)

9 ラット(Wistar系、雌雄各95匹/対照群、雌雄各60匹/投与群)に精製モ
10 ネンシンナトリウムを2年間混餌投与(0、2.5、12.5 ~~及び~~ 25 ppm)した。

11 生存率は対照群34.7%、被験物質投与群34.4%で差は認められず、体重
12 の推移、飼料摂取量に投与の影響は見られなかった。

13 被験物質投与群に見られた病理学的変化は対照群にも同様に見られ、腫瘍
14 の発生状況は各群とも類似しており、本系統のラットに通常認められるもの
15 であった。

16 本試験におけるNOAELは、最高用量の飼料中濃度25 ppmであると考え
17 られた。

18 (参照 ~~6~~ 7:イーライリリー、p13)

19
20 8. 生殖発生毒性試験

21 (1) 3世代生殖毒性試験(ラット①)

22 3世代 にわたって ~~の~~ラット(Wistar系由来、雌雄各25匹) ~~及びその児動物~~
23 ~~物~~に菌糸体モネンシンを混餌投与(飼料中濃度0、33、50 ~~及び~~ 80 ppm : 0、
24 1.6、2.5 ~~及び~~ 4 mg/kg 体重/日に相当)した。

25 成長期の体重増加抑制が、雄では全投与群のF₀世代並びに50及び80 ppm
26 群のF₂動物で、雌では80 ppm群のF₀、F₁及びF₂動物で認められた。また、
27 F₂雌動物では50 ~~及び~~ 80 ppm群でも F₂雌の体重増加が抑制された。

28 平均体重の減少が、80 ppm群のF₁、F₂及びF₃世代並びに50 ppm群の
29 F₂世代の妊娠及び哺育中の雌で見られた。

30 受胎率、同腹児数、妊娠期間、親動物及び児動物の生存率、性比等の生殖
31 能については、対照群と投与群の間に統計学的に有意な差は認められなかつ
32 た。

33 胚毒性や催奇形性は認められなかった。

34 雌雄ともに全投与群の全世代において体重増加量が減少したため、親動物
35 及び児動物に対するNOAELは設定できなかった。

36 (参照 3 :JECFA,2.2.5a、106-107、参照 2 :EMEA,7、参照 ~~4~~ 5 :EFSA,2004,4.3)

37
38 (2) 3世代生殖毒性試験(ラット②)

39 3世代のラット(親動物:雌雄各30匹/群、F₁:雌雄各20匹/群、F₂:雌

1 雄各 40 匹/群に精製モネンシンを混餌投与（飼料中濃度 2.5、12.5、~~及び~~ 25
2 ppm : 0.14~0.2、0.74~0.97 ~~及び~~ 1.43~2.3 mg/kg 体重/日に相当）した。

3 最高用量投与群の 25 ppm 群まで被験物質投与による変化は報告されな
4 かった。催奇形性は認められなかった。

5 本試験の NOAEL は最高用量の飼料中濃度 25 ppm (1.43~2.3 mg/kg 体重
6 /日に相当) と考えられた。

7 (参照 2 : EMEA, 7、前半部分)

10 (3) 発生毒性試験 (ラット①)

11 ラット (Wistar 系、雌、28 日齢、15 匹 (0 ppm 群)、14 匹 (100 ppm 群)、
12 12 匹 (300 ppm 群)) にモネンシンを交配前の体重が 185 g に達するまでの
13 期間、妊娠期間及び授乳期間に混餌投与 (飼料中濃度 0、100、~~及び~~ 300 ppm :
14 0、5、~~及び~~ 15 mg/kg 体重/日に相当) した。

15 妊娠期間、母動物の体重増加 (妊娠 3 日から 10 日までの体重差及び妊娠 0
16 日から 18 日までの体重差)、同腹児数、外 ~~表~~ 奇形の有無、性比及び 出生産
17 児の体重を調べた。出生児については、毛生 (~~primary coat of downy hair~~)、
18 耳介展開 (~~ear unfolding~~)、被毛毛皮 発達 (~~fur development~~)、切歯萌出
19 (~~incisor eruption~~)、外耳道の開通 (~~ear opening~~)、及び眼の開口 (~~eye~~
20 ~~opening~~) 眼瞼開裂、の発達時期等の発達の変化を調べた。 出生児の平面正
21 向立ち直り反射 (~~surface righting~~)、背地走性負の走地性反射 (~~negative~~
22 ~~geotaxis reflex~~) にの完成時期 についても調べた。

23 最高用量 300 ppm 投与群で投与 8 日後に雌の体重が有意に低下し、以降
24 ~~試験~~ 期間を通して低下したままであった。雌の受胎率には統計学的に有意
25 差は見られなかった。膈開口せず交配不能であった 300 ppm 群の 2 例を除
26 き雌は全て妊娠した。被験物質投与群の母動物の妊娠期間中の体重増加量は
27 対照群の母動物と有意差はなかった。妊娠期間、同腹児数及び死産児数も被
28 験物質投与による変化は見られなかった。

29 出生児の体重は 300 ppm 群の雌雄で出生後 10 日から 21 日まで低下した。
30 100 ppm 群の雄の出生児の体重は、出生後 21 日 ~~日~~ のみ低下した。出生児に
31 外 ~~表~~ 奇形は認められなかった。周産期に 100 ppm を投与された雌では、切
32 歯萌出の遅延が見られたが、この影響は 300 ppm 群には見られなかった。そ
33 の他に投与と関連した影響は観察されなかった。

34 100 ppm 投与群の雄の出生後 21 日 ~~日~~ の体重が低下したため、本試験にお
35 ける NOAEL は設定できなかった。

36 (参照 3 : JECFA, 2.2.5 b-i、p108)

1 (4) 発生毒性試験 (ラット②)

2 (2) の 3 世代繁殖試験 (ラット②) の F₁ 親から得られた雌の成熟ラット
3 (Wistar 系、20 匹/群) に同一用量群の雄を交配し発生毒性試験に用いた。
4 精製モネンシンナトリウムを、親動物の育成期及び妊娠 0~20 日に混餌投与
5 (飼料中濃度 0、2.5、12.5 及び ~~25~~ ppm) した。

6 妊娠 0~20 日の ~~平均~~ 摂餌量、体重増加量、飼料効率及び一般状態には各群
7 間に差は認められなかった。母動物は全て生存し、投与による影響は認めら
8 れず、繁殖成績も対照群との間に差はなかった。胎児数も各群間に差がなく
9 全て生存し、性比及び体重も正常であった。

10 胎児の内臓及び骨格異常は、2.5 及び 12.5 ppm 群で水腎症が各 6 例、25
11 ppm 群で浮腫 1 例、水腎症 7 例 ~~及び~~ 波状肋骨 1 例が見られたが、ほぼ同様
12 の異常が対照群にも見られ、このラットの背景データの範囲内であった。

13 (参照 ~~6-7~~:イーライリリー、p14)

14 (5) 発生毒性試験 (ウサギ)

15 ウサギ (Dutch Belted 種、15 匹/群) に精製モネンシンナトリウムを妊娠
16 6~18 日に強制経口投与 (0.076、0.38 及び ~~0.76~~ mg/kg 体重/日) した。対
17 照群 (25 匹) には 5 % 溶媒を与えた。妊娠 28 日 ~~母~~ に全動物をと殺し、母動
18 物の生殖能及び胎児への影響を調べた。

19 0.76 mg/kg 体重/日投与群の母動物の ~~平均~~ 摂餌量が投与期間中にのみ低下
20 したが、平均体重には影響しなかった。同腹児数、黄体数、着床数、胎児の
21 生存 ~~率能力 (fetal viability)~~ 及び吸収胚数に差は見られなかった。さらに、
22 性比、胎児の生存 ~~数率 (progeny survival)~~ 及び ~~平均~~ 胎児重量にも群間の差は見
23 られなかった。

24 胎児の異常は低頻度で見られたが、被験物質投与との関連はなかった。

25 催奇形性は認められなかった。

26 本試験における母動物及び胎児 に対する ~~の~~ NOAEL は、最高用量である
27 0.76 mg/kg/日と考えられた。

28 (参照 3:JECFA,2.2.5 b-ii、参照 2:EMEA,8、参照 ~~4-5~~:EFSA,2004,4.3、参
29 照 ~~6-7~~:イーライリリー、p14)

30 9. その他の試験

31 (1) 一般薬理試験

32 ① 心血管系及び呼吸系への影響 (イヌ)

33 無麻酔及び麻酔下の犬 (雑種、雄、体重 11~23 kg) を用いて、モネンシ
34 ンナトリウムの静脈内投与 (0.00069mg/kg~1.4 mg/kg 体重) による心血管
35 系及び呼吸系への影響を調べた。正確な投与計画は、報告されなかった。

36 麻酔下のイヌにおいて、モネンシンにより、左心室の収縮性 (0.035 mg/kg
37 体重)、血圧 (0.014 mg/kg 体重)、心拍数 (0.035 mg/kg 体重) 及び左冠状
38

1 動脈前下行枝 (left anterior coronary artery) の血流量 (0.0069 mg/kg 体
2 重) が有意に用量依存的な増加を示した。0.035 mg/kg 体重の投与では、心
3 室性期外収縮及び心室頻拍を引き起こした。少なくとも 0.14 mg/kg 体重の
4 投与で呼吸数も有意に増加し、1.4 mg/kg 体重を投与された動物の 50 %が呼
5 吸停止で死亡した。麻酔下のイヌの NOAEL は、0.0035 mg/kg 体重と考え
6 られた。

7
8 心血管系への影響が無麻酔下のイヌで生じるか確認するため、イヌ(雑種、
9 2 匹) にモネンシンの投与量を増加して静脈内投与した。正確な投与計画は
10 報告されなかった。

11 心室性期外収縮及び心室頻拍を生じさせるためには 0.21 mg/kg 体重以上
12 の投与量が必要で、期外収縮は投与後 7 日まで時折見られた。最高用量の 1.4
13 mg/kg 体重の投与では、自発運動の亢進、嘔吐、脱糞及び過呼吸も見られた。

14 無麻酔下のイヌの NOAEL は 0.0345 mg/kg 体重であったことから、麻酔
15 薬の同時投与はイヌにおけるモネンシンの影響を 10 倍に増強する可能性を
16 示唆している。

17 (参照 3 :JECFA,2.2.6.e-i、p112)

18
19 急性過剰摂取は、静脈内投与よりも経口投与暴露で起こりやすいと考えら
20 れたため、無麻酔のイヌ (Beagle 種) を用い、静脈内投与で観察されたよう
21 な心血管系及び呼吸機能への影響が経口投与暴露で見られるかどうかを調べ
22 た。モネンシンナトリウムの強制経口投与暴露 (0、0.138、0.345、0.690 及
23 び 1.38 mg/kg 体重、10%アカシア溶液 15 mL、4 匹/群 (0.690 mg/kg 体
24 重投与群のみ 6 匹) による影響を調べ、モネンシンナトリウムの 10 分間隔
25 での静脈内ボラス投与 (累積投与量 0.0069、0.0138、0.0345、0.069 及び
26 0.138 mg/kg 体重、雌雄各 3 匹、体重 8.5~15.2 kg) による影響と比較した。

27 経口投与暴露では、0.690 及び 1.38 mg/kg 体重投与群で冠状動脈血流量が
28 有意に増加したが、心拍数及び血圧は変化しなかった。冠状動脈血流量の上
29 昇は投与後 13~17 分で最大で、30 分までに正常に回復した。静脈内投与で
30 は、0.069 及び 0.138 mg/kg 体重投与群で冠状動脈血流量が有意に増加し、
31 0.138 mg/kg 体重投与群で平均血圧が上昇した。心拍数に変化はなかった。
32 冠状動脈血流量を 100 %増加させるのに必要な投与量を対数線形補間
33 ~~-(log-linear interpolation)-~~を用いて推定すると、冠状動脈血流量増加に対
34 する影響は静脈内投与は経口投与暴露に比べて約 11 倍の活性を示した。~~で
35 あった。~~

36 0.690 及び 1.38 mg/kg 体重投与暴露群における冠状動脈血流量の増加に基
37 づき、経口投与暴露による心臓に対する薬理学的影響の閾値は 0.345 mg/kg
38 体重と考えられた。モネンシンを単回経口投与暴露されたイヌにおける冠状
39 動脈血流量の一過性の上昇は、血圧及び心拍数への影響が見られないため、

1 投与に関連したものではあるが有害ではないと考えられた。

2 (参照 3 :JECFA 2.2.6.e-i, p113)

3 ②心血管系への影響（ネコ）

4 ネコは他の動物での知見とは対照的に、モネンシン 30 mg/kg 体重の経口
5 投与において、心血管系への影響は示されていない。

6 マウスやネコなどの実験動物における他の薬理学的影響に関する試験では、
7 10 mg/kg 又はそれ以上の経口投与量で、中枢、末梢及び自律神経系又は呼吸
8 及び消化器系に関係する影響は認められなかった。

9 (参照 2 :EMEA,3, p2/9)

10 ③心血管系への影響（豚）

11 麻酔下の豚（ヨークシャー種及びハンプシャー種、19～27kg）を用いて心
12 血管系への影響を観察した。正確な投与計画は報告されなかった。

13 0.035 mg/kg 体重のモネンシンの静脈内投与により、左心室収縮性、心拍
14 数、冠血流量及び心室性期外収縮の増加が引き起こされた。左心室収縮性へ
15 の影響はイヌほど顕著ではなかったが、心拍数への影響は豚の方が大きかっ
16 た。

17 豚における最小作用用量（lowest effective dose）は 0.0069 mg/kg 体重で
18 あり、平均血圧を有意に増加する投与量であった。この投与量が本試験の最
19 低投与量であるため、豚における静脈内投与の NOAEL は設定できなかった。

20 (参照 3 :JECFA,2.2.6.e-i)

21 (2) 局所刺激性試験

22 ①皮膚刺激性試験（マウス）

23 マウス（ICR 系、4 週齢、雌雄各 5 匹/群）に、背部皮膚への最大投与可能
24 量である精製モネンシンナトリウム 3,000 mg/kg 体重又は菌糸体モネンシン
25 ナトリウム 1,000 mg/kg 体重までをアラビアゴム溶液を用いて投与した。

26 死亡例はなく、一般状態においても何ら毒性所見は見られなかった。投与
27 8 日後の剖検では、投与部位の皮膚に異常はなく、諸臓器にも全く異常が見
28 られなかった。

29 (参照 ~~6~~ 7 :イーライリリー、p10~11)

30 ②皮膚刺激性試験（ラット）

31 ラット（JCL:SD 系、4～5 週齢、雌雄各 5 匹/群）に、背部皮膚への最大
32 投与可能量である精製モネンシンナトリウム 3,000 mg/kg 体重又は菌糸体モ
33 ネンシンナトリウム 1,000 mg/kg 体重までをアラビアゴム溶液を用いて投与
34 した。

35 死亡例はなく、一般状態においては何ら毒性所見は見られなかった。体重
36 増加は初期に若干抑制されたが、1 週間後には対照群とほぼ同じとなり、投
37

1 与 8 日後の剖検においては、局所及び諸臓器に全く異常は認められなかった。

2 (参照 ~~6~~-7:イーライリリー、p11)

4 ③皮膚刺激性試験（ウサギ）

5 ウサギ（ニュージーランドアルビノ、雌雄各 3 匹）の露出した皮膚にモネ
6 ンシン製剤を暴露（0.2 mg/kg 体重）し、24 時間閉塞した。3 例では投与前
7 に皮膚を擦過し、2 週間観察した。

8 1 例にのみ紅班が生じた。

9 **試実**験期間中に、全例で 50～1,340 g の体重低下が見られた。

10 この体重低下が皮膚暴露によるもので経口摂取によるものではないことを
11 確認するため、追加の 6 例に暴露部位を舐めるのを防ぐため首にカラーを装
12 着し、同じ手順により再試験を実施した。

13 皮膚毒性は観察されなかったが、体重低下は再現され、20～370 g の範囲
14 であった。

15 体重低下が実験手順による外傷によるものでないことを確かめるため、極
16 めて高い用量のモネンシン製剤が擦過皮膚に 24 時間投与され、一過性の体
17 重低下が起こることが確認された。

18 (参照 3:JECFA,2.2.6.a-i)

19
20 ウサギ（ニュージーランドアルビノ、雌雄各 3 匹）の被毛を刈り、擦過し
21 た皮膚に菌糸体モネンシンナトリウム（濃度 500 ppm、42 mg/kg 体重相当）
22 を塗布して 24 時間閉塞し、2 週間観察した。

23 投与 4 日後、わずかな紅班が 1 例に観察された。他の毒性徴候は観察され
24 なかった。

25 (参照 3:JECFA,2.2.6.a-i、参照 ~~4~~-5:EFSA,2004,6.2)

28 ④皮膚感作性/免疫毒性試験（マウス）

29 マウス（CBA/J、雌 4 匹/群）を用いて局所リンパ節試験を行い遅延型接触
30 感作性を調べた。モネンシン製剤の 10% (w/v) 抽出液（エタノール：水=50:50
31 抽出）の 0.5、1.0、2.5、5、10、25、50 ~~及び~~100 %溶液、陽性対照（25 %
32 α -hexylcinnamaldehyde）又は溶媒のみを 3 日間耳に適用した。投与終了後
33 無処置で 2 日間経過後に、耳のリンパ節中の細胞の増殖を H^3 標識
34 methylthymidine を用いて測定し、刺激指数の算出に用いた。

35 皮膚反応は観察されず、耳の厚さに有意な変化は見られなかった。5%～
36 100 %までの濃度範囲を用いた試験では刺激指数に用量依存的で有意な増加
37 が観察されたが、0.5%～10 %の濃度範囲を用いた試験では見られなかった。
38 この増加は遅延型接触感作性によるものであり、モネンシン製剤は弱感作性
39 であると判断された。

(参照 3 :JECFA,2.2.6.d-i)

⑤皮膚感作性/免疫毒性試験（モルモット）

モルモット（アルビノ、雌雄、12 匹/群）の皮膚に菌糸体モネンシンを 4 時間/日、5 日/週で計 15 回適用（0、220 mg/kg 体重）した。

試験 試験期間中を通して一次刺激性を含む毒性徴候を調べ、各群 6 匹は病理組織学的検査に用いた。残りの各群 6 匹には、無処置で 17 日間経過後に同用量で惹起適用を実施した。

初回適用による皮膚刺激性は見られず、また、惹起適用後に接触感作性は認められなかった。第 12 回目の処置後、対照群 4 例及び処置群 8 例において一過性の流涙及び眼刺激性が見られた。体重及び臓器重量並びに病理学的検査では、全例が正常であった。

(参照 3 :JECFA,2.2.6.a-ii、p109)

⑥眼刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（ニュージーランドアルビノ、6 匹）の片眼にモネンシン製剤（製剤として 53 mg、9.9 %モネンシンナトリウム含有）を投与した。

投与 1 時間以内に、corneal dullness（角膜の透明度低下）、軽度の角膜混濁、顕著な虹彩炎及び中程度の結膜炎が観察された。24 時間以内に、重篤な角膜混濁及び重篤な結膜炎に発展した。角膜の変化は非可逆性のようであった。

追加の 3 例では、投与してから 2 分後に眼を洗浄した。全例に軽微な結膜炎が生じ、1 例には corneal dullness（角膜の透明度低下）及び軽微な虹彩炎が観察された。眼の刺激性を示す症状は 48～72 時間以内に回復した。

(参照 3 :JECFA,2.2.6.b-i、p109-110 前半)

ウサギ（ニュージーランドアルビノ、9 匹）の片眼に菌糸体モネンシン（製剤として 59 mg）を投与した。3 例では、投与 2 分後に 300 mL の生理食塩水で洗浄した。

投与 1 時間後、無洗浄眼に軽微な角膜混濁、顕著な虹彩炎及び中程度の結膜炎が観察されたが、5 例では、7 日までに症状が回復した。1 例では 7 日以内に角膜穿孔を伴うぶどう膜腫が観察された。治癒の過程で血管新生が起こり 21 日までに角膜の 50 %に生じた。

洗浄眼は、corneal dullness（角膜の透明度低下）、中程度の虹彩炎及び軽度の結膜炎を示した。刺激性を示す症状は 7 日までに消失した。

(参照 3 :JECFA,2.2.6.b-i、p110 後半、参照 4 :EFSA,2004,6.3、p41-42/61)

ウサギ（白色家兎、雌雄各 3 匹/群、体重 2.8～3.2 kg）に精製モネンシンナトリウムを 1 回点眼（10、50 %液及び原末）し、6 日間観察した。

1 10%液はほとんど作用がなく、50%液でも極めて軽度であり、いずれも6
2 ~24時間後には完全に回復した。原末は軽度な作用を示したが重篤なもので
3 はなく、48時間後には回復した。

4 10及び50%液を5日間毎日1回連続適用すると、10%液は1回適用より
5 わずかに強い作用を示したがその程度は極めて軽度で、回復も速やかであっ
6 た。50%液は4回適用後から中程度の作用を示したが、点眼を中止すると2
7 日後にはほとんど正常に戻った。

8 (参照6-7:イーライリリー、p15)

10 10. 微生物学的影響に関する試験

11 (1) 臨床分離菌に対するMIC^①

12 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
13 についての調査」(平成18年9月~平成19年3月)において、ヒト臨床分
14 離株等に対するモネンシンの約 5×10^6 CFU/spotにおけるMICが調べられ
15 ている(表9)。

16 表9 ヒト腸内細菌に対するMIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus sp.</i>	30	2	1~8
嫌気性菌			
<i>Bacteroides sp.</i>	30	128	8~>128
<i>Fusobacterium sp.</i>	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium sp.</i>	30	2	0.5~32
<i>Eubacterium sp.</i>	20	1	0.12~2
<i>Clostridium sp.</i>	30	1	0.5~2
<i>Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.</i>	30	≤0.06	≤0.06~1
<i>Prevotella sp.</i>	20	1	0.12~16
<i>Lactobacillus sp.</i>	30	2	1~128
<i>Propionibacterium sp.</i>	30	1	0.5~2

18 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
19 *Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.*の≤0.06 µg/mLであった。本調査の
20 結果からMIC_{calc}²は0.423 µg/mL (0.000423 mg/mL)と算出された。

2 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

(参照7-8)

(2) 臨床分離菌に対する MIC②

正常なヒトの腸内菌叢を代表する 10 属からの各々 10 分離株を含む 100 種類の細菌株に対するモネンシンの MIC が測定された。全ての株は、健康で投薬されていないヒトの糞便微生物叢に由来するものである。モネンシンの活性に対する接種濃度の影響を調べるため、各株について 10⁹ 及び 10⁵ CFU/mL の 2 種類の接種濃度を用いて各々の MIC を求めた。各々の細菌に対するモネンシンの活性を表 10 にまとめた。

表 10. 正常ヒト腸内細菌叢の代表的細菌に対するモネンシン活性のまとめ

細菌 (属種)	MIC 値(μg/ml)							
	高接種濃度				低接種濃度			
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均 MIC ^a	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均 MIC ^a	MIC 範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	>128	>128	128	All >128	8	16	10.6	4-16
その他の <i>Bacteroides</i> spp.	>128	>128	128	All >128	8	16	7.5	2-16
<i>Bifidobacterium</i>	128	>128	52	2->128	2	4	1.9	0.5-4
<i>Clostridium</i>	1	4	1.6	0.5->128	0.5	0.5	0.5	0.125-4
<i>Enterococcus</i>	8	8	7.5	4-8	8	8	6.5	4-8
<i>E.coli</i>	>128	>128	128	128->128	>128	>128	128	All>128
<i>Eubacterium</i>	2	4	2.3	1-4	0.5	1	0.7	0.5-1
<i>Fusobacterium</i>	16	128	19.7	0.5->128	2	16	2	ND
<i>Lactobacillus</i>	8	>128	12.1	2->128	2	>128	4	0.5->128
<i>Peptostreptococcus</i>	0.5	2	0.6	0.25-4	0.25	4	0.5	0.125-4

ND, not determined (結果数が<10のため決定せず。)

a >128 μg/mL は幾何平均の計算時 128 μg/mL とした。

(参照4-3:JECFAFAS 2.2.6f)

(3) 臨床分離菌に対する MIC③

代表的ヒト腸内細菌 100 株 (10 属から各々 10 株) に対するモネンシンナトリウムの MIC が調べられた。(表 11)。

(参照2:EMEA,11、p5-6/9)

表 11. ヒト腸内細菌に対するモネンシンの最小発育阻止濃度(MIC₅₀)

細菌 (属種)	株数	MIC ₅₀ (μg/mL)
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	12
<i>Bacteroides</i>	10	8
<i>Bifidobacterium</i>	10	2
<i>Clostridium</i>	10	0.5
<i>Enterococcus</i>	10	8
<i>Escherichia coli</i>	10	>128
<i>Eubacterium</i>	10	0.5
<i>Fusobacterium</i>	10	2
<i>Lactobacillus</i>	10	1.5
<i>Peptostreptococcus</i>	10	0.25

1
2 (4) 糞便結合試験 (ヒト) ①

3 糞便結合がモネンシンの抗菌活性に与える影響を調べるために、モネンシ
4 | ン (0、1、2、5、10、20、50 及び、100 ~~mg~~µg/mL) 及び3人のそれぞれの
5 ドナーから採取した滅菌ヒト糞便 (0、10、20 及び、50 % w/v Mueller Hinton
6 Broth 培地中) を培養した。モネンシン活性は、モネンシンに感受性を有す
7 る *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を指標菌として調べた。

8 糞便サンプルは3例とも50%の糞便濃度でモネンシンとの最大結合 (>
9 90%の結合率) を示した。50%の糞便濃度が、*in vivo* の状況に最も近い。
10 この結果は、ヒト糞便に対するモネンシンの迅速で広範な結合を示すもので
11 あり、希釈していない糞便へのモネンシン残留物の結合は90%を超えると推
12 定された。(表12)

13 (参照3:JECFA,2.2.6 f)

14
15 表12 糞便との反応後のモネンシン利用率の測定

反応時間(h)	培養液のみ (糞便なし)		50% 糞便 (重量比)	
	増殖阻害に必要な モネンシン初期濃度 (µg/mL) ("a")	糞便との反応後 "利用不可能な" モネンシンの比 率(%)	増殖阻害に必要な モネンシン初期濃度 (µg/mL) ("b")	糞便との反応後に "利用 不可能な" モネンシンの比率: [(b-a)/b]x100(%)
24 時間培養				
0	10	0	100	90.0
1	10	0	100	90.0
2	10	0	100	90.0
4	10	0	100	90.0
6	10	0	120	91.7
8	10	0	120	91.7
12	10	0	120	91.7
48 時間培養				
0	10	0	100	90.0
1	10	0	100	90.0
2	10	0	100	90.0
4	10	0	100	90.0
6	10	0	120	91.7
8	10	0	120	91.7
12	10	0	120	91.7

16
17
18 (5) 糞便結合試験 (ヒト) ②

19 糞便との相互作用を検討する試験が微生物学的分析法及びHPLC/MSの化
20 学的分析法を組み合わせ実施された。

21 12時間相互作用させた後、発育阻止分析法 (n=3) 及び化学分析法 (n=5)
22 により測定した利用不可能になったモネンシンの割合は、それぞれ、96.8%
23 及び94.3~98.6%であった。このことから、結腸におけるモネンシンの抗菌

1 活性が、糞便成分と接触することにより 90 %以上低下するという上記の①の
2 試験の結論が確認された。

4 (6) 代謝物の微生物学的活性

5 モネンシンは牛、豚及びラットで迅速に代謝され多数の代謝物に変換され
6 る。O-脱メチル化及び水酸化が主要な代謝経路と考えられる。O-脱メチルモ
7 ネンシンの抗菌活性を *Bacillus subtilis* を用いたバイオオートグラフ [1](#) 及
8 び *Streptococcus faecalis* を用いた比濁法により測定した。

9 これらの測定系では、O-脱メチルモネンシンはモネンシンのわずか 5 %の
10 活性であった。モネンシンの大部分は代謝されて抗菌活性を有しない代謝産
11 物となる。

12
13 一方、阻止円計測法 (Zone inhibition assay) により、代謝物 M1 の抗菌
14 活性はモネンシンの活性の 19~26.6 %であった。代謝物 M2 及び M6 の MIC
15 値は、モネンシンより 2 倍段階希釈で 2~3 段階高かったことから、未変化
16 体化合物の活性の 12.5~25 %であることが示唆された。

17 (参照 3 : JECFA, 2.2.6 f)

20 1 1. ヒトに関する知見

21 ヒトのモネンシン中毒に関する 2 例の症例報告が報告されている。

22 最初の例では、17 歳の少年が量不明のモネンシンナトリウムを摂取した。

23 2 例目は、16 歳の少年が約 500 mg のモネンシンを摂取した。

24 両症例ともに、以前から家畜において過剰摂取の際に生じたものと同様の
25 毒性が観察された。初期症状は、吐き気、食欲不振及び腹部の痛みなどであ
26 り、その後、主として下肢の筋力低下及び激痛並びに黒褐色の尿が見られた。
27 血液生化学検査の結果では、CPK、LDH 及び AST が非常に高い値を示し、
28 Cre 及び K も上昇していた。末梢血液像は、白血球増多症及び赤血球沈降速
29 度の亢進を示した。両症例ともに、モネンシンによる横紋筋融解症が生じて
30 急性腎不全が引き起こされ、1 例では心不全が生じた。2 例ともに摂取後 11
31 日以内に死亡した。

32 ヒトにおけるモネンシン過剰摂取の主な標的は骨格筋及び心筋と考えられ
33 た。

34
35 生産過程での職業的なモネンシン暴露による健康影響も報告されている。
36 調査対象の 30 年間には、眼にモネンシンの飛沫を直接受けた数例で刺激性
37 結膜炎が観察され、1 例では刺激性接触皮膚炎も観察された。従業員 6 人は、
38 モネンシンに対する免疫グロブリン E(IgE)を介するアレルギー反応を示し、
39 一過性のじん麻疹、顔面又は舌の腫脹、そう痒、胸部うっ血、胸部絞扼感等

1 の症状を呈した。これらの症状は、従業員がモネンシンの製造区域から離れ
2 ることにより解消した。

3 (参照 3 :JECFA 2.3、 p118)

5 Ⅲ. 食品健康影響評価

6 1. 国際機関における評価

7 (1) JECFA における評価

8 ①微生物学的影響について

9 JECFA では、腸内細菌叢に対するモネンシン残留物の影響に関して、MIC
10 感受性、糞便結合作用及びモネンシン代謝物の生物学的活性を評価している。

11 モネンシンはヒトの腸内細菌叢の代表的な細菌のいくつかの属や種に対し
12 微生物学的に活性であり、家畜の内臓、脂肪及び皮膚には低濃度ではあるが
13 残留が見られるため、モネンシン残留物がヒト結腸内に入る可能性がある。

14 しかしながら、大部分のモネンシン残留物は、ヒトの結腸に入る前に活性
15 が非常に低い代謝物に変換され、さらに、結腸内では相当量が糞便成分と結
16 合する。一方、モネンシンについては、ヒト用医薬品として使用されておら
17 ず、また、獣医療及びヒトの医療で通常使用される多くの抗菌性物質との交
18 差耐性を進展させる可能性は低いとしている。

19 結腸内のモネンシン残留物の大部分は糞便に結合していること及び生物学
20 的に不活性であることから、生物学的利用可能な濃度は、表 10 に示した代
21 表的ヒト腸内細菌の最低の MIC₅₀ を下回る。したがって、モネンシン残留物
22 はヒトの腸管の定着障壁を崩壊させる可能性は低いと考えられる。

23
24 結論として、JECFA ではモネンシン残留物に対して微生物学的 ADI を設
25 定する必要はないとしている。

26 (参照 3 :JECFA,2.2.6 f)

27 ②JECFA における ADI の設定について

28 モネンシンは、経口暴露により骨格筋及び心筋への障害並びに WBC 及び
29 体重増加量の減少をもたらす。

30 WBC 及び体重増加量への影響は、同程度の投与量で起こり、筋肉に影響
31 をもたらず投与量より低かった。体重増加量への影響は、マウス、ラット及
32 びイヌの試験を通じて同程度の投与量で見られ一貫性があった。~~ラットの試
33 験における摂餌量データに基づき、この影響は投与に起因するものと考えら
34 れた。~~

35 モネンシンの単回経口投与により、イヌにおける冠血流量の一過性の上昇
36 が見られたが、血圧又は心拍数への影響が見られないため、この影響は投与
37 に起因するが有害なものではないと考えられたとしている。

38 JECFA では、高用量のモネンシンの筋肉組織に対する影響は重要な有害
39 作用であると判断された。また、明確な機序は不明であるが、低用量での体

1 重増加量の減少は、モネンシンの軽度な毒性の保守的な指標であると判断さ
2 れた。

3 毒性学的所見に基づき、ラットの2年間の経口投与試験における最も低い
4 NOAEL 1.14 mg/kg 体重/日（1段階上の用量では体重増加量の減少が見られ
5 た。）を ADI 設定のための根拠とした。この NOAEL は、他の動物種におけ
6 る体重増加量への影響に対する NOAEL が同様の値であることから支持
7 されるとしている。

8 JECFA では、この値に安全係数の 100 を適用し、モネンシンの ADI を 10
9 µg/kg 体重/日と設定している。

10 (参照 3 :JECFA 4、p125)

13 (2) EFSA における評価

14 EFSA では、コクシジウム症のコントロールのための飼料添加物としての
15 評価が実施されている。

16 毒性試験から設定された最小の NOAEL は、マウスを用いた2年間慢性毒
17 性/発がん性試験に基づく 1.2 mg/kg 体重/日であったが、イヌの心血管系に
18 対する急性の薬理学的影響により、モネンシンナトリウムの NOAEL として
19 0.345 mg/kg 体重というより低い値を設定した。

20 EFSA では、この NOAEL に安全係数 100 を適用し、0.003 mg/kg 体重/
21 日の ADI を設定している。

22 (参照 4.5 :EFSA,2004, CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS
23 51/61)

25 (3) EMEA における評価

26 EMEA における評価では、以下の ADI を算出している。

27 ・薬理的 ADI

28 イヌを用いた急性経口投与試験における心血管系への影響に基づく
29 NOAEL 0.345 mg/kg 体重に不確実係数 100 を適用して 3.45 µg/kg 体重/日
30 (207 µg/人/日) と設定。

31 ・毒性学的 ADI

32 ウサギを用いた発生毒性試験における NOAEL（毒性試験における最小の
33 NOAEL）0.76 mg/kg 体重に不確実係数 100 を適用し 7.6 µg/kg 体重/日と設
34 定。

35 ・微生物学的 ADI

36 MIC₅₀ に関するデータから 14.46 µg/kg 体重/日 (867.7 µg/人/日) と算出。

37
38 EMEA では、これらの ADI のうち、消費者の安全性を評価する上で重要
39 な ADI は薬理的 ADI であると結論付けた。

1 数への影響を伴っておらず、投与による影響の可能性はあるが、本 NOAEL
2 を ADI 設定の根拠とすることは適切でないと考えられた。

3 したがって、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性試験における NOAEL 1.14
4 mg/kg 体重/日に種差 10 及び個体差 10 の安全係数 100 を適用し、毒性学的
5 ADI を 0.011 mg/kg 体重/日と設定した。

6 7 3. 微生物学的影響について

8 モネンシンの微生物学的影響について、ヒト腸内細菌に対する MIC、モネ
9 ンシン残留物の糞便結合率及び微生物学的活性について評価した。

10 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
11 についての調査」によるヒト腸内細菌に対する MIC データ等から、モネン
12 シンは、いくつかの代表的なヒト腸内細菌に対して活性を有することから、
13 定着障壁を崩壊させる可能性は否定できないと考えられた。

14 しかしながら、モネンシンとヒト糞便との結合試験の結果から、結腸内の
15 モネンシン残留物の大部分（90 %以上）は糞便と迅速に結合して生物学的な
16 活性を持たないと考えられた。

17 さらに、モネンシンは迅速に代謝され、生物学的な活性の低い代謝物に変
18 換されると考えられることから、モネンシン残留物がヒトの腸内細菌叢に影
19 響を及ぼし、腸管の定着障壁を崩壊させる可能性は低いと考えられた。

20 したがって、モネンシン残留物に対して微生物学的 ADI を設定する必要は
21 ないと考えられた。

22 23 専門委員コメント

24 事務局案でよいと思います。

25 26 27 4. ADI の設定について

28 以上より、モネンシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値
29 を採用することが適切と考えられる。

30
31 モネンシン 0.0035 又は 0.011 mg /kg 体重/日

32
33 暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に
34 確認することとする。

参考：（事務局より：評価書案では JECFA と同様に微生物学的 ADI の設定は必要ないとしていますが、仮に微生物学的 ADI を試算したとしても以下のとおり毒性学的 ADI よりも十分高い値になります。）

微生物学的影響については、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」により詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

微生物学的 ADI の算出に当たっては、糞便との結合率が 90 %以上と考えられることから、遊離モネンシン残留物の割合を 10 %とし、多くの動物種（ラット、犬、豚、鶏及び七面鳥）では、未変化体として排泄されるモネンシンが 10 %未満で、代謝物の抗菌活性は未変化体に比べて非常に低いことから、微生物が利用可能な経口用量の分画として、0.01 (0.1×0.1) を用いることとした。

VICH の算出式に基づいて以下のとおり微生物学的 ADI を試算される。

$$\text{ADI} = \frac{0.000423^{*1} \times 220^{*2}}{0.01^{*3} \times 60^{*4}} = 0.155 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1：MIC_{calc}：試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值 (mg/mL)

*2：結腸内容物 (g)

*3：微生物が利用可能な経口用量の分画

*4：ヒトの体重 (kg)

1

2 表 13 国際機関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		
			EFSA	EMA	JECFA
マウス	皮膚感作性/免疫毒性	精製 0、5、10、25、50、100 mg/L 皮膚塗布	50 mg/L で リンパ増殖 (弱皮膚感作性)	50 mg/L で リンパ増殖 (弱皮膚感作性)	
		プレミックス飼料 0.5、1.0、2.5、5、10、 25、50、100 %			5 % 以上で弱感作性
	3ヶ月間亜急性毒性	菌糸体 0、5.6、11.2、22.5、 45 (0、37.5、75、150、 300ppm) 混餌投与	(精製か菌糸体不明) NOEL 設定できず。 心筋変性、体重増加抑制	(精製か菌糸体不明) NOEL 設定できず。 体重増加抑制、心筋変性	NOAEL 設定できず。 体重増加抑制
2年間慢性毒性/発がん性	菌糸体 雄 0、1.2、3.1、10.2、 22.6 雌 0、1.4、3.5、11.7、 25.6 (0、10、25、75、150 ppm) 混餌投与	雄 1.2、雌 1.4 体重増加抑制、白血球数減少、発がん性なし。	発がん性なし。	1.2 体重増加抑制、白血球数減少、発がん性なし。	
ラット	吸入毒性	菌糸体 79 mg/m ³ 吸入暴露			食欲不振、体重低下、心筋変化、骨格筋炎
		菌糸体 0.37 mg/L 吸入暴露	NOEC 設定できず。 紅涙、体重低下		
		菌糸体 0、9.83、18.14、 33.33 mg/m ³ 精製 0、8.19、12.83、 23.93 mg/m ³ 吸入暴露			NOAEC:8.19 mg/m ³ Chromorrhoea、体重低下、心筋繊維壊死
	3ヶ月間亜急性毒性	菌糸体 0、25、50、80、 125 ppm 混餌投与			25 ppm 体重増加抑制、摂餌量低下
		菌糸体/精製 0、2.5、10、20 混餌投与			NOAEL 設定できず。 体重増加抑制
		菌糸体/精製 2/3.5~35 混餌投与		NOEL 設定できず。 体重増加抑制、臓器重量低下等	
		(精製か菌糸体不明) 3~5、5~15、39~ 47 混餌投与	3 体重増加抑制		
精製 (0、50、100、200、400 ppm) 混餌投与	5 (50ppm) 体重増加抑制				

	2年間慢性毒性/発がん性	菌糸体 雄 0、1.40、2.18、3.60 雌 0、1.72、2.86、5.02 (0、33、50、80 ppm) 混餌投与	雄 1.40、雌 1.72 体重増加抑制、発がん性なし。	発がん性なし。	3.60 (最高用量) 一過性体重増加抑制、発がん性なし。 (子宮内暴露ラット)
		精製 雄 0、1.14、2.57、5.91 雌 0、1.46、3.43、8.68 (0、25、56、125 ppm) 混餌投与	発がん性なし。	発がん性なし。	1.14 体重増加抑制、発がん性なし。
	3世代生殖毒性	精製 0.14 ~ 0.2、0.74 ~ 0.97、1.43~2.3 (2.5、12.5、25 ppm) 混餌投与		1.43~2.3 (最高用量) 催奇形性なし。	
		精製 0、0.25、1.25、2.5 (0、2.5、12.5、25 ppm) 混餌投与	2.5 (最高用量) 胚毒性、胎児毒性、催奇形性なし。		
		菌糸体 0、3.3、5、8 (0、33、50、80 ppm) 混餌投与	生殖毒性明確でない。 母体毒性 LOEL; 3.3 胚毒性、催奇形性なし。		
		菌糸体 0、1.6~2.2、4~8 (0、33、50~80 ppm) 混餌投与		生殖毒性; 設定できず 母体毒性; 1.6~2.2 体重増加抑制 催奇形性なし。	
		菌糸体 0、1.6、2.5、4 (0、33、50、80 ppm) 混餌投与			生殖毒性; 4 催奇形性なし。
	発生毒性	(精製か菌糸体不明) 0、5、15 (0、100、300 ppm) 混餌投与			発生毒性; 設定できず。 催奇形性なし。
モルモット	皮膚感作性/免疫毒性	菌糸体 0、2,000ppm	皮膚刺激性/感作性なし		皮膚刺激性/感作性なし
ウサギ	眼粘膜刺激性	精製、菌糸体、プレミックス飼料、製剤 点眼投与	53 mg プレミックス製剤 非洗浄で結膜炎、角膜混濁、洗浄で回復 59 mg 菌糸体 洗浄/非洗浄で可逆的、角膜混濁、紅彩炎、結膜炎		53 mg プレミックス製剤 非洗浄で結膜炎、紅彩炎、角膜混濁、洗浄で回復 59 mg (剤型不明) 洗浄/非洗浄で可逆的、角膜混濁、紅彩炎、結膜炎

			79 mg 菌糸体 非洗浄で重度 の眼刺激 洗浄で可逆的 (紅彩炎、結 膜炎)		
	皮膚刺激性	プレミックス製剤	体重低下 (9.9%製剤、 2,00mg)		一過性の体重 低 (0.2 mg/kg 体重)
		菌糸体	軽度の紅班 (投与量不 明)		軽度の紅班 (42 mg/kg 体 重)
	発生毒性	精製 0、0.076、0.38、0.76 強制経口投与	母動物毒性/ 催奇形性 0.76 (最高用 量)	母動物毒性/ 催奇形性 0.76 (最高用 量)	母動物毒性/催 奇形性 0.76 (最高用 量)
ネコ	薬理学的試験	(精製か菌糸体不明) ~30 経口投与	≥30 (最高用 量) 麻酔下、影響 なし。	≥30 (最高用 量) 中枢性、末梢 性、自律神経 系、呼吸系、 消化器系に影 響なし。	
イヌ	薬理学的試験	(精製か菌糸体不明) 0、0.138、0.345、0.69、 1.38 経口投与	0.345 冠血流量増 加、心拍数/ 血圧変化な し。	0.345 冠血流量増 加、心拍数/ 血圧変化な し。	0.345 での冠 血流量増加は 投与による影 響ではない。
		(精製か菌糸体不明) 0.0069、0.0138、 0.0345、0.069、0.138 静脈内投与			0.069 での冠 血流量増加
		(精製か菌糸体不明) 0.00069~1.4 静脈内投与		麻酔下 0.0035 無麻酔下 0.0345 冠血流量、心 拍数/血圧増 加。	麻酔下 0.0035 無麻酔下 0.0345 心室収縮能/冠 血流量/血圧/ 心拍数増加
吸入毒性	菌糸体 0、0.08、0.15、0.84 µg/L 吸入暴露				0.15 µg/L 眼刺激性、下 痢、流涎、活 動性低下、 ALT、AST、 CPK、LDH 上 昇、ECG 変化
	菌糸体 0.8×10 ⁻⁸ 、 1.5×10 ⁻⁷ 、 8.4×10 ⁻⁷ mg/L 吸入暴露	NOEC:0.15 ng/L (吸気) 経口投与 <u>相当 換算</u> NOEL:2.5 眼刺激性、下 痢、流涎、活 動性低下、 ALT、 <u>CPK</u> <u>AST</u> 、LDH 上昇、ECG 変 化			
	3ヶ月間亜急性 毒性	(精製か菌糸体不明) 0、2.5、5、11、25 経口投与	5 肝毒性、一般 症状 カプセル投与	精製；5 死亡、運動失 調、筋制御消 失、瞬膜弛緩、	5 ALT 上昇 カプセル投与

				肝毒性	
		菌体菌糸体 0、5、15、50 カプセル経口投与			NOAEL 設定 できず。 体重低下
	1年間慢性毒性	菌体菌糸体 0、1.25、2.5、5、7.5 経口投与	2.5 ALT,CPK 上 昇、一般症状	(精製か菌糸 体不明) 1.25 体重増加抑制	1.25 体重増加抑制
豚	薬理的試験	(精製か菌糸体不明) 0.035 静脈内投与			<u>LOEL</u> ; 0.0069 (麻酔 下) 血圧上昇
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			ADI; 0.003 SF100	ADI; 0.003 SF100	ADI; 0~0.01 SF100
毒性学的 ADI 設定根拠資料 (mg/kg 体重/日)			イヌ薬理的 試験 NOEL;0.345	イヌ薬理的 試験 NOEL;0.345	ラット慢性毒 性試験 NOAEL;1.14
微生物学的 ADI			記載なし。	14.46µg/kg 体重/日	設定する必要 なし。
微生物学的 ADI 設定根拠資料				MIC ₅₀ の幾何 学的平均値の 10%信頼限界 値 : 0.9860 µg/mL	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

1

2 <別紙 1 検査値等略称>

略称	日本語名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)]
BUN	血中尿素窒素
CLSI	CSLI/臨床・検査標準協会
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
Cre	クレアチニン
CVMP	動物用医薬品委員会
ECG	心電図
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品庁
FEEDAP	飼料添加物及び飼料製品に関する科学パネル
Glu	<u>グルタミン酸コース</u>
Hb	ヘモグロビン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/質量分析/質量分析
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LDH	ラクテートデヒドロゲナーゼ
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小阻止濃度
MS	質量分析
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	最大無毒性量
NOAEC	最大無毒性濃度
NOEC	最大無作用濃度
NOEL	最大無作用量
OECD	経済協力開発機構
T.Bil	総ビリルビン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TP	総タンパク
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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

・ 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
2 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）

3 EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY
4 USE MONENSIN(Cattle, including dairy cows) SUMMARY REPORT
5 2007

6 JECFA; Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
7 food. Prepared by the Seventieth meeting of the Joint FAO/WHO Expert
8 Committee on Food Additives(JECFA). World Health Organization, WHO
9 FOOD ADDITIVES SERIES 61, 2009, Monensin, 93~132.

10 4 JECFA; EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES
11 IN FOOD. WHO Technical Report Series, No.954,Monensin,2009,56-71

12 45 EFSA; Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or
13 Substances used in Animal Feed on the request of the Commission on the
14 reevaluation of coccidiostat Elancoban in accordance with article 9G of
15 Council Directive 70/524/EEC, The EFSA Journal(2004), 42, 1-61

16 56 EFSA; Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or
17 Substances used in Animal Feed on a request of the European
18 Commission on the evaluation of coccidiostat COXIDIN (Monensin
19 Sodium), The EFSA Journal(2005), 283, 1-53

20 67- モネンシンの残留基準の設定に関する資料 日本イーライリリー株式会社

21 78- 食品安全委員会、平成 18 年度食品安全確保総合調査；動物用抗菌性物質
22 の微生物学的影響についての調査

23 ~~8. JECFA; EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES~~
24 ~~IN FOOD. WHO Technical Report Series, No.954,Monensin,2009,56-71~~